



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“Estudio farmacodinámico de losartán en pacientes hipertensos atendidos
en el consultorio médico del GAD Municipal de Gualaceo.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORAS:

DIANA ELIZABETH QUIZHPE ANDRADE

C.I. 0106414527

RUTH NOEMÍ ZHINGRI VILLAVICENCIO

C.I. 0106222300

DIRECTOR:

DR. FAUSTO LEONARDO ZARUMA TORRES, PhD

C.I. 1102127980

ASESORA:

DRA. SALMA KATIUSKA SOTO SEMINARIO

C.I. 0102029972

CUENCA-ECUADOR

2017



RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue obtener un modelo farmacodinámico poblacional del losartán en pacientes hipertensos atendidos en el consultorio del Gobierno Autónomo Descentralizado (GAD) Municipal de Gualaceo, mediante modelos de efectos mixtos, asociándolos con las covariables de cada paciente.

Se evaluaron 50 pacientes hipertensos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se obtuvieron los valores de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y pulso; antes y después de la administración de losartán en forma aleatoria, dentro de un intervalo comprendido entre 1, 2, 3 hasta 6 horas post-dosis. Además, se recopiló toda la información pertinente como su historial clínico y medidas antropométricas. Los parámetros farmacodinámicos poblacionales (PopPD) se determinaron mediante 60 diferentes evaluaciones de modelación y simulación usando Monolix- 2016R1; mediante el cual se estableció la relación dosis/respuesta para PAS, PAD y pulso. Se determinó que el mejor modelo estructural PopPD fue el referido como **Mlxt:immed. Emax _null, constant** (-2 log verosimilitud= 447,20 para la presión sistólica; 449,81 para la presión diastólica y 448,46 para el pulso). Los parámetros que se obtuvieron fueron la concentración efectiva media (EC50) y el efecto máximo (Emax). La evaluación del modelo con covariables determinó que la edad, escolaridad, colesterol, triglicéridos influyen sobre la PAS; la talla, peso, índice de masa corporal (IMC), diabetes modifican sobre la PAD y; la talla, triglicéridos afectan el pulso. Las covariables mencionadas anteriormente influyeron en la determinación del EC50 cuyo valor fue fijado en 115, 110 y 130 mg/L para la presión arterial sistólica, diastólica y pulso respectivamente; mas no presentaron impacto significativo sobre el parámetro Emáx.

Palabras claves: Farmacodinamia poblacional, PopPD, Losartán, Antagonista del receptor de Angiotensina II (ARA II).



ABSTRACT

The objective of the present study was get a population pharmacodynamic model of losartan in hypertensive patients treated in the office of the Municipal Autonomous Decentralized Government (GAD) of Gualaceo, by means of mixed effects models, associating them with the covariables of each patient.

Fifty hypertensive patients of both sexes, from 41 to 90 years of age and who met the established inclusion and exclusion criteria, were evaluated.

The values of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and pulse were obtained; before and after the administration of losartan in a random manner, within a range of 1, 2, 3 and 6 hours post-dose. In addition, all relevant information was collected, such as his medical history and anthropometric measurements. The population pharmacodynamic parameters (PopPD) were determined through 60 different modeling and simulation evaluations using Monolix- 2016R1; by which the dose / response relationship was established for SBP, DBP and pulse) It was determined that the best structural model PopPD was referred to as M1xt: immed. Emax _null, constant (-2 log likelihood = 447.20 for the systolic pressure, 449.81 for the diastolic pressure and 448.46 for the pulse). The parameters that were obtained were the average effective concentration (EC50) and the maximum effect (Emax). The evaluation of the model with covariates determined that age, schooling, cholesterol, triglycerides influence SBP; height, weight, body mass index (BMI), diabetes modify on the PAD and; the size, triglycerides affect the pulse.

The aforementioned covariates influenced the determination of the EC50 whose value was set at 115, 110 and 130 mg/L for SBP, DBP and pulse respectively; but it did not present a significant impact on the Emax parameter.

Key words: Population pharmacodynamics, PopPD, Losartan, Angiotensin II receptor Antagonist (ARA II).



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	2
PALABRAS CLAVES.....	2
ABSTRACT.....	3
KEYWORDS.....	3
INDICE.....	4
ABREVIATURAS.....	11
CLÁUSULAS DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.....	12
CLÁUSULAS DE PROPIEDAD INTELECTUAL.....	14
AGRADECIMIENTO.....	16
DEDICATORIA.....	17
DEDICATORIA.....	18
INTRODUCCIÓN.....	19
Objetivo general.....	20
Objetivos específicos.....	20
CAPÍTULO I.....	21
1. MARCO TEÓRICO.....	21
1.1 Hipertensión arterial.....	21
1.1.1 Fisiopatología.....	22
1.1.2 Tratamiento.....	23



UNIVERSIDAD DE CUENCA

1.2 LOSARTÁN.....	24
1.2.1 Mecanismo de acción.....	24
1.2.2 Propiedades farmacodinámicas.....	25
1.2.3 Propiedades farmacocinéticas.....	25
1.3 Modelado farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos	26
1.3.1 Generalidades.....	26
1.3.2 Farmacocinética farmacodinamia poblacional (Pop PK/PD).....	26
1.3.3 Componentes de un modelo poblacional.....	28
1.3.4 Métodos para la estimación de parámetros de población.....	29
1.3.4.1 Método en dos fases.....	29
1.3.4.2 Método de efectos mixtos.....	29
1.4 Importancia del estudio farmacodinámico poblacional de losartán.....	31
CAPÍTULO II.....	32
2. MARCO METODOLÓGICO.....	32
2.1 Tipo de estudio.....	32
2.2 Muestreo y tamaño de la muestra.....	32
2.3 Criterios de inclusión.....	32
2.4 Criterios de exclusión.....	32
2.5 Operacionalización de variables.....	33



UNIVERSIDAD DE CUENCA

2.6 MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	39
2.6.1 Materiales para recolectar información.....	39
2.6.2 Materiales para procesar la información.....	39
2.6.3 Método.....	39
CAPÍTULO III.....	46
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
3.1 RESULTADOS.....	46
3.1.1 Medidas antropométricas, estadística descriptiva de las variables.....	46
3.1.2 Características del régimen posológico aplicado a cada paciente.....	48
3.1.3 Resultados de las mediciones de las PAS, PAD y pulso, basal y post-dosis.....	49
3.1.4 Efectividad de losartán.....	50
3.1.5 Resultados del modelo farmacodinámico poblacional.....	52
3.1.5.1 Resultados del modelo farmacodinámico para la presión sistólica.....	52
3.1.5.2 Resultados del modelo farmacodinámico para la presión diastólica.....	56
3.1.5.3 Resultados del modelo farmacodinámico para el pulso.....	60
3.2 DISCUSIÓN.....	64
CAPÍTULO IV.....	67
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	67
4.1 CONCLUSIONES.....	67



UNIVERSIDAD DE CUENCA

4.2 RECOMENDACIONES.....	68
BIBLIOGRAFÍA.....	69
ANEXOS.....	74



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Formato de la tabla de datos para análisis de PopPD.....	42
Figura 2. Flujograma del modelaje farmacodinámico poblacional.....	45
Figura 3. Porcentaje de medicamentos utilizados por pacientes con HTA.....	49
Figura 4. Pacientes respondedores al tratamiento con losartán.....	51
Figura 5. Interfaz de ajuste de algoritmo óptimo para la presión sistólica.....	52
Figura 6. Predicción poblacional e individual para la presión arterial sistólica.....	54
Figura 7. Interfaz de ajuste de algoritmo óptimo para la presión diastólica.....	56
Figura 8. Predicción poblacional e individual para la presión arterial diastólica...	58
Figura 9. Interfaz de ajuste de algoritmo óptimo para el pulso.....	60
Figura 10. Predicción poblacional e individual para la presión el pulso.....	62



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables independientes.....	33
Tabla 2. Operacionalización de variables dependientes.....	38
Tabla 3. Medidas de covariables numéricas de pacientes hipertensos.....	46
Tabla 4. Medidas de covariables categóricas de pacientes hipertensos.....	47
Tabla 5. Valores medios de la PAS, PAD y Pulso.....	49
Tabla 6. Número de pacientes respondedores al medicamento y su efectividad en la PAS, PAD y pulso.....	50
Tabla 7. Modelo poblacional ajustado para presión sistólica.....	53
Tabla 8. Resultados del parámetro farmacodinámico por covariables para la presión sistólica.....	55
Tabla 9. Modelo poblacional ajustado para presión diastólica.....	57
Tabla 10. Resultados del parámetro farmacodinámico por covariables para la presión diastólica.....	59
Tabla 11. Modelo poblacional ajustado para el pulso.....	61
Tabla 12. Resultados del parámetro farmacodinámico por covariables para el pulso.....	63



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.....	74
Anexo 2.....	75
Anexo 3.....	77
Anexo 4.....	80
Anexo 5.....	83



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ABREVIATURAS

HTA	Hipertensión Arterial
PA	Presión Arterial
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
GAD	Gobierno Autónomo Descentralizado
JNC VII	Joint National Committee VII
ENSANUT	Encuesta de Salud y Nutrición
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
MSP	Ministerio de Salud Pública
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SRA	Sistema Renina Angiotensina
RP	Resistencia Periférica
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial
AMPA	Automedida Domiciliaria de la Presión Arterial
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
IECAS	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
ARA II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ACE	Enzima convertidora de la angiotensina
NEP	Endopeptidasas neutras
IMC	Índice de Masa Corporal
NAN	No detectable amplia variabilidad
%	Porcentaje
mg	Miligramos
mmHg	Milímetros de mercurio



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

DIANA ELIZABETH QUIZHPE ANDRADE en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “Estudio farmacodinámico de losartán en pacientes hipertensos atendidos en el consultorio médico del GAD Municipal de Gualaceo”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de octubre del 2017

DIANA ELIZABETH QUIZHPE ANDRADE

C.I: 0106414527



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio
Institucional

RUTH NOEMI ZHINGRI VILLAVICENCIO en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**Estudio farmacodinámico de losartán en pacientes hipertensos atendidos en el consultorio médico del GAD Municipal de Gualaceo**”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de octubre del 2017

RUTH NOEMI ZHINGRI VILLAVICENCIO

C.I.: 0106222300



Cláusula de Propiedad Intelectual

DIANA ELIZABETH QUIZHPE ANDRADE, autor/a del trabajo de titulación “Estudio farmacodinámico de losartán en pacientes hipertensos atendidos en el consultorio médico del GAD Municipal de Gualaceo”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 11 de octubre del 2017

DIANA ELIZABETH QUIZHPE ANDRADE

C.I: 0106414527



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Cláusula de Propiedad Intelectual

RUTH NOEMI ZHINGRI VILLAVICENCIO, autor/a del trabajo de titulación “Estudio farmacodinámico de losartán en pacientes hipertensos atendidos en el consultorio médico del GAD Municipal de Gualaceo”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 11 de octubre del 2017

RUTH NOEMI ZHINGRI VILLAVICENCIO

C.I: 0106222300



AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios por protegernos durante todo nuestro camino y darnos fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda nuestra vida.

A nuestra familia por ser nuestro pilar y apoyo en cada momento, ya que junto a ellos pudimos llegar al final de uno de nuestros sueños que nos permitirán iniciar uno nuevo.

A todas las personas que con su ayuda se pudo culminar nuestro proyecto de tesis. Al Dr. Fausto Zaruma por su ayuda, consejos, orientación, esfuerzo y dedicación para la realización de esta tesis. A la Dra. Salma Soto por su ayuda por permitirnos realizar nuestra tesis en su prestigiosa institución. Y a todos nuestros docentes por haber impartido sus enseñanzas y consejos en estos años ya que gracias a ellos hemos culminado un importante logro en nuestra vida.

DIANA QUIZHPE

RUTH ZHINGRI



DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida, la fortaleza para permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi madre Julia que con su demostración de una madre ejemplar me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos que me ha acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida. A mi padre Efraín por estar siempre conmigo cuidándome, guiándome y apoyándome con sus sabios consejos.

A mi hijo Matías quien ha estado en los momentos más difíciles de mi carrera, velando por mí durante este arduo camino para convertirme en una profesional, dándome todo su amor sincero y apoyo a su corta edad. A mi esposo Pablo por su amor y comprensión durante estos años así como su apoyo en este proyecto.

A mis hermanos Johanna y Jonathan, mi cuñado Christian y mis sobrinos preciosos Mateo, Gabriel, Emilia y Ariana que siempre han estado junto a mí, dándome todo su amor y brindándome su apoyo incondicional. A mi familia en general por compartir buenos y malos momentos.

A mi director de tesis, Dr. Fausto Zaruma PhD, por su valiosa guía y asesoramiento a la realización de la misma, Dios lo bendiga mucho a usted y toda su familia. A mi asesora de tesis, Dra. Salma Soto, por su colaboración brindada, durante la elaboración de este proyecto, Dios la bendiga.

A mi amiga de tesis Ruth Zhingri por su apoyo y comprensión el cual me brindo desde el primer momento su amistad sincera, gracias amiga por ayudarme a cumplir una meta más en mi vida, Dios te bendiga. Finalmente a todas mis amistades que con sus palabras y cariño me han ayudado mucho a culminar con mi meta.

DIANA QUIZHPE.



DEDICATORIA

Mi trabajo de titulación dedico en primer lugar a Dios y a la Virgen de la Nube por darme la vida, amor, salud, sabiduría, constancia y fe, por estar siempre a mi lado en todo momento, ayudándome a seguir adelante con fortaleza para culminar mi carrera universitaria.

A mi mami María por su amor infinito y apoyo incondicional, que a pesar de que mi preparación universitaria significaba estar lejos de ella, siempre me apoyo. Ella con su ejemplo me ha enseñado que con perseverancia se puede todo en la vida. A mi papi Antonio que aunque ya no este conmigo físicamente, sé que siempre estará a mi lado y nunca me dejara sola. A mi hermano Wilson por estar siempre a mi lado apoyándome en todo momento. A mi esposo Andrés por su amor y apoyo incondicional que me ha dado día a día, a pesar de que muchas veces me he caído, siempre me ha tendido su mano y me ayudo a levantarme; haciéndome seguir adelante para la culminación de mi carrera, gracias por tu amor.

A mi madrina María Salina por todo su apoyo, su amor y sus consejos. A todos mis familiares por todas esas palabras de aliento que me ayudaron a salir en adelante.

A mi amiga Diana Quizhpe por su apoyo incondicional y por su amistad.

A mi director de tesis, Dr. Fausto Zaruma por su paciencia, cortesía y valiosa asesoría para poder culminar con mi trabajo de titulación. A mi asesora de tesis, Dra. Salma Soto, por abrirnos las puertas de su consultorio, ofrecernos su hospitalidad y orientación.

Finalmente a todas mis amistades que con cada una de esas palabras de aliento me han ayudado día a día para salir en adelante y culminar con mi trabajo de titulación.

RUTH ZHINGRI.



INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un grave problema de salud a nivel mundial, ya que afecta tanto a países en vías de desarrollo como a países desarrollados, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, que a su vez constituyen la principal causa de muerte en el ámbito mundial (Campos-Nonato et al., 2013; Cardona-Arias & Llanes-Agudelo, 2013).

Es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en el mundo, es así como se estima que afecta a 77.9 millones de americanos mayores de 20 años, de los cuales 78% eran conscientes de su diagnóstico, 68% usaron medicación antihipertensiva, pero tan sólo el 64% de los pacientes tratados estaban controlados (Muñoz, Arévalo, Seniro, Fernadez, & Rodriguez, 2014).

En el Ecuador según ENSANUT- ECU 2012. MPS. INEC la prevalencia de la HTA en la población de 18 a 59 años es de 9.3%, siendo en mujeres menos prevalente que en varones (7.5% y para 11.2% respectivamente) (Freire et al., 2014). De acuerdo a datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) del año 2013, las enfermedades hipertensivas, enfermedades cerebrovasculares y las enfermedades isquémicas del corazón, todas consecuencias de esta enfermedad, cuentan como la segunda, cuarta y sexta causa de defunción en el Ecuador respectivamente (Astudillo, González, Sigüenza, & Reyes, 2016).

La meta principal del tratamiento de la HTA es eliminar la morbilidad y mortalidad atribuibles a esta enfermedad (Andrade, 2015). En el tratamiento de la misma se utilizan diferentes estrategias terapéuticas, esencialmente, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de la angiotensina 2 (ARA II) (Andrade, 2015). Sin embargo, la eficiencia de estos medicamentos es cada vez cuestionada debido a la respuesta variada que muestran los pacientes, por lo tanto es necesario hacer una valoración desde el punto de vista farmacodinámico poblacional mediante el modelo estadístico de efectos mixtos, en



el cual se establece la relación de dosis-respuesta (presión arterial) de cada paciente para definir las variables que puedan dar una explicación a la variabilidad inter e intraindividual.

OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.

OBJETIVO GENERAL

Obtener un modelo farmacodinámico poblacional del losartán en pacientes hipertensos atendidos en el consultorio del GAD Municipal de Gualaceo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar las medidas antropométricas (talla, peso) y otras variables (edad, sexo, IMC y factores de riesgo).
- Observar el régimen posológico aplicado a cada paciente (polifarmacia).
- Determinar los niveles de presión arterial antes y después de la medicación como respuesta de efectividad.
- Obtener un modelado farmacodinámico poblacional de losartán mediante modelo de efectos mixtos.
- Identificar las variables de impacto en la respuesta terapéutica.
- Determinar el porcentaje de efectividad del losartán mediante el método estadístico.



CAPÍTULO I

1 MARCO TEÓRICO

1.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La presión arterial se define como la fuerza que ejerce la sangre contenida en las arterias por unidad de superficie de su pared. La presión arterial sistólica está relacionada directamente con la magnitud del volumen sistólico e inversamente con la distensibilidad arterial (cuanto mayor sea la distensibilidad, más cantidad de sangre podrá albergarse en los vasos sin que aumente la presión en su interior). La presión arterial diastólica está determinada fundamentalmente por el gasto cardíaco y la resistencia periférica total (Laso, 2010). Presión de Pulso (PP): es la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) y es un índice de la distensibilidad arterial (Novoa, 2013).

La hipertensión arterial (HTA) se refiere al síndrome que tiene una etiología múltiple caracterizada por la elevación persistente de las cifras de presión sistólica > 140 mmHg y/o presión diastólica > 90 mmHg. Es resultado del incremento de la resistencia vascular periférica y, de manera crónica, produce daño vascular sistémico (López Carbajal & López López, 2015).

Las causas más frecuentes, de la hipertensión arterial, está relacionada con la herencia, el sexo, la edad y la raza, por tanto, no son modificables; de aquellos que se pueden cambiar al variar los hábitos, ambiente, y las costumbres de las personas, como: la obesidad, el consumo excesivo de sal, la ingesta de alcohol, el uso de anticonceptivos orales y un estilo de vida muy sedentario (Zambrano & Karina, 2016).

La modificación de los estilos de vida, reduce la presión arterial (PA), aumenta la eficiencia de los fármacos antihipertensivos y disminuye el riesgo cardiovascular (Chacha Maldonado, 2015).



1.1.1 Fisiopatología

La presión que la sangre ejerce desde el interior sobre la pared arterial depende de dos fenómenos físicos: la fuerza del bombeo del corazón (gasto cardiaco) y el calibre de las arterias (RP=resistencia periférica) (Arízaga Cordero & Asitimbay Ortega, 2016).

Las alteraciones vasculares estructurales o funcionales, generan aumento de la resistencia vascular periférica, siendo este un marcador clave de la hipertensión esencial clásica que determina aumento de la presión arterial diastólica (PAD) descrita en uno de los subtipos hemodinámicos de HTA llamada hipertensión diastólica en la edad media que se presenta a partir de los 50 años de edad (Loachamín Huertas & Lata Cando, 2015; Salazar, Rotta, & Costa, 2016).

El mecanismo por el cual la presión sistólica se incrementa está determinado por la rigidez de las arterias de conducción, principalmente la aorta. En cada latido el volumen eyectado por el ventrículo izquierdo genera una onda de pulso que viaja del corazón hacia la periferia la cual es a su vez reflejada hacia el corazón una vez que alcanza la periferia, cuando las arterias son distensibles la velocidad es más lenta y retorna al corazón durante la diástole, lo que produce incremento de la presión diastólica. Las alteraciones estructurales de las paredes vasculares por la pérdida de la elastina y aumento de fibras de colágeno rígidas, la calcificación y el desarreglo de las fibras produce rigidez de las paredes, produciendo un incremento de la velocidad de la onda de pulso, determinado que el retorno de la onda alcance el corazón durante la sístole incrementado la presión sistólica y reduciendo la presión diastólica (Salazar et al., 2016).

La disfunción endotelial vascular promueve la liberación de sustancias vasoconstrictoras, proinflamatorias; y deteriora la liberación de vasodilatadores derivados del endotelio como son el óxido nítrico, a ello se suma la producción de especies reactivas de oxígeno que atrapan al óxido nítrico disminuyendo su



biodisponibilidad; además existe otro rol normal del óxido nítrico, y de otros vasodilatadores como el péptido natriurético, bradicinina, y prostaciclina como es el inhibir el crecimiento de músculo liso vascular, y es así que el equilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores es el gran faltante, también se produce un remodelamiento vascular dado a nivel de las arterias de grande o pequeño calibre que consiste en un aumento del grosor de la media en relación con el diámetro de la luz, no solo de las células musculares lisas en las pequeñas arterias, sino también por depósito de proteínas en la matriz extracelular que con el tiempo acentuarán aún más la HTA (Loachamín Huertas & Lata Cando, 2015).

El riñón juega un papel fundamental en la perpetuación de la HTA al ser un órgano encargado del control de la volemia a corto y largo plazo mediante la excreción de sal y por ende del control de la PA, una reducción en el número de nefronas puede ser el suceso iniciador clave, lo cual con el tiempo, originará hiperfiltración y aumento de la presión intraglomerular dañando el riñón y afectando a su capacidad para excretar sal. El sistema renal eferente también se activa causando vasoconstricción intrarrenal provocando disminución del flujo sanguíneo renal así como un aumento en la resistencia vascular renal activándose la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular lo que estimula finalmente la reabsorción de sodio (Loachamín Huertas & Lata Cando, 2015).

1.1.1 Tratamiento

El tratamiento de la HTA va dirigido a conseguir cifras tensionales $< 90/140$ mmHg de la forma más rápida posible y la cual sea mantenida en el tiempo. De entre los numerosos grupos de fármacos antihipertensivos disponibles, los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA), en monoterapia o combinados con diuréticos o antagonistas del calcio, son ampliamente utilizados debido a su eficacia antihipertensiva y buena tolerancia (Morales, 2012). Los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), cuyo representante clínicamente

más probado es el losartán, el cual tiene un desempeño terapéutico similar a los IECA y con pocos o nulos efectos secundarios (Novoa, 2013).

Los ARA-II disminuyen la presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial sistólica (PAS) de los pacientes hipertensos. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tratados con ARA-II en monoterapia consigue normalizar sus cifras tensionales. Además tienen efecto renoprotector en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica, incluidos los que padecen diabetes (Morales, 2012).

1.2LOSARTÁN

Es el primero del grupo de los antihipertensivos ARA II. Se puede utilizar solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. El Losartán se metaboliza principalmente en el hígado, mediante reacciones oxidativas y de glucuronoconjugación (Sánchez Martínez & Borda Estrada, 2016).

El Losartán ha evidenciado una gran selectividad y especificidad por los receptores de Angiotensina II y producir un bloqueo mantenido del SRA (Bendersky et al., 2013; Quetglas, Sádaba, Escolar, & Honorato, 2017).

1.2.1 Mecanismo de acción

Su acción se centra en el bloqueo del receptor específico AT1 en múltiples tejidos, incluyendo el musculo liso de los vasos sanguíneos y la glándula adrenal, con lo que la acción directa de la angiotensina II queda anulada.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) ejercen su acción a través del bloqueo de los receptores AT1 de la angiotensina II de forma específica y altamente selectiva y actúan inhibiendo los efectos clásicos desfavorables de angiotensina II. Así, los ARA II antagonizan la acción de la angiotensina II producida por cualquier vía enzimática y no actúan sobre la degradación de las quininas, por lo que no condicionan un aumento de sus niveles en sangre. Al bloquear los receptores AT1, los ARA II permiten que la angiotensina



II circulante se pueda ligar a los receptores AT₂, lo que puede generar un efecto adicional potencialmente beneficioso (Alba-Leonel, Fajardo-Ortiz, & Papaqui-Hernández, 2014; Delgado Iñiguez & Elizalde Aguilar, 2016; Novoa, 2013; Rendón, Gallego, & Chagüendo, 2017).

1.2.2 Propiedades farmacodinámicas.

La Angiotensina II participa en la regulación del tono vascular mediante su acción constrictora del músculo liso vascular y por su acción facilitadora de la transmisión adrenérgica. La acción vasoconstrictora directa depende de la interacción con los receptores AT₁. Losartán se caracteriza por su capacidad para bloquear el efecto vasoconstrictor de la Angiotensina II, descende de forma dosis dependiente la PAS y PAD. El metabolito activo del losartán es 10-40 veces más potente que el mismo losartán como ligando de los receptores AT₁, siendo el principal responsable de los efectos farmacológicos del losartán. Una vez unidos al receptor, ni el losartán, ni su metabolito, muestran actividad agonista (Abril & Edyd, 2016; Barreto & Cañero, 2014; Quetglas et al., 2017).

1.2.3 Propiedades farmacocinéticas.

La absorción por vía oral es buena independientemente de su administración con o sin alimento. Sufre un metabolismo de primer paso hepático formándose sus metabolitos activos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, con una semivida de eliminación relativamente corta, lo que no impide que su efecto terapéutico se mantenga durante 24 horas porque su principal metabolito es activo, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Tanto la excreción biliar 58% como la urinaria 35% contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolito (Abril & Edyd, 2016; Barreto & Cañero, 2014; Sánchez & Paulina, 2014; Sánchez Martínez & Borda Estrada, 2016).



1.3 Modelado farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos.

1.3.1 Generalidades

La terapia farmacológica de la hipertensión se podría mejorar mediante la evaluación de las propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas (PK/PD) de los antihipertensivos mediante el modelado PK/PD, el cual puede contribuir en la evaluación de eficacia y seguridad de los antihipertensivos, identificación de factores de variabilidad de la respuesta farmacológica, y permitir además una identificación rápida de malos respondedores o no respondedores y ayudar a determinar la dosis en cada paciente.

Los modelos PK/PD crean un puente entre el curso temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo, evaluada por la farmacocinética (PK), y la intensidad de la respuesta farmacológica observada, cuantificada por la farmacodinamia (PD). El enlace se establece mediante modelos matemáticos que permiten la estimación de parámetros como la concentración efectiva que produce el 50% de la respuesta máxima (CE_{50}) y el efecto máximo (E_{max}). El modelo PD más ampliamente aceptado para la evaluación de la relación PK/PD es el del efecto máximo (E_{max}) ya que permite la estimación tanto de la potencia como de la eficacia del fármaco.

En el modelado PK/PD se debe considerar el hecho de que la presión sanguínea es un marcador biológico excelente de la eficacia clínica a largo plazo de fármacos antihipertensivos debido a que cumple con los requerimientos que debe presentar el efecto para el modelado PK/PD, que incluyen continuidad, sensibilidad, objetividad y repetibilidad (Höcht, Mayer, Opezzo, Bertera, & Taira, 2008).

1.3.2 Farmacocinética- farmacodinamia poblacional (Pop PK/PD).

La estimación de los parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos se puede considerar desde dos puntos de vista:



- Si se estudia el comportamiento PK/PD de un fármaco en un individuo en concreto, prestando escasa atención a la variabilidad de los parámetros PK/PD obtenidos en otros individuos, se habla de PK/PD individual. Su objetivo se centra en el individuo con la finalidad de obtener la máxima información sobre la PK/PD del fármaco.
- Si por el contrario, interesa determinar el comportamiento PK/PD de un fármaco y su variabilidad en los diferentes individuos que componen una población, se habla de PK/PD poblacional. Su objetivo es la individualización posológica con el conocimiento de los factores fisiopatológicos (edad, género, peso, factores genéticos, factores ambientales, estados patológicos, etc.) que explican esa variabilidad (Díaz, 2001; Garduño et al., 2011).

Además en un estudio de Pop PK/PD es necesario considerar el número de pacientes o individuos, el número de muestras por paciente, el horario en el que se le administrará la dosis. Considerando los elementos ya mencionados, los estudios Pop PK/PD se pueden clasificar en tres grupos:

1. **Diseño de obtención de una muestra de cada paciente:** Este método estima la variabilidad de las concentraciones plasmáticas o séricas de un fármaco y permite realizar en forma cualitativa una correlación de las covariables, identificando diferencias entre subpoblaciones. Sin embargo, este diseño requiere una gran cantidad de pacientes para que los resultados puedan ser confiables.
2. **Diseño para la obtención de dos o tres muestras por cada paciente:** Este diseño estima parámetros PK/PD y permite separar la variabilidad inter e intraindividual mediante un modelo no lineal de efectos mixtos, requiere un mínimo de 50 sujetos.
3. **Diseño de más de tres muestras:** En este tipo de diseño se toman múltiples muestras de acuerdo con un perfil de concentración-tiempo



posterior a la administración del fármaco. Este tipo de diseño nos permite estimar los parámetros farmacocinéticas - farmacodinámicas poblacionales de un fármaco y explorar la relación entre la farmacocinética – farmacodinamia del medicamento y las características demográficas y fisiopatológicas, utilizando un modelo no lineal de efectos mixtos (Zaruma Villamarín, 2015).

Otro criterio para clasificar a los estudios de Pop PK-PD viene dado por el diseño metodológico

A. Diseño experimental

En general, estos estudios consisten en la administración de una dosis única del fármaco, seguida de un muestreo intensivo en el fluido biológico de interés, a tiempos previamente fijados, que suelen ser los mismos para todos los individuos, y programados con objeto de obtener la máxima información del comportamiento PK/PD en cada individuo. La mayoría de las veces los estudios se realizan en individuos sanos o en pacientes seleccionados.

B. Diseño observacional

Se trabaja con datos observacionales, procedentes de la monitorización clínica. La mayor ventaja que presentan estos datos es la de provenir de la población de pacientes tratados con el fármaco estudiado. Sin embargo, el número de observaciones realizadas a los pacientes suele ser reducido por razones éticas y económicas (Díaz, 2001; Zaruma Villamarín, 2015).

1.3.3 Componentes de un modelo poblacional

El modelo Pop PK/PD suele ser compartimental. La regresión correlaciona los parámetros del modelo PK/PD, en el caso de farmacocinética depuración, volumen de distribución, etc y en el caso de farmacodinamia $Emax$ y $EC50$, con variables continuas (edad, peso, talla, IMC) o con variables categóricas (género,



diabetes, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia). Otro componente fundamental es la varianza, dicho modelo cuantifica la variabilidad PK/PD interindividual (parámetros PK/PD) y residual (concentraciones).

1.3.4 Métodos para la estimación de parámetros de población

Los métodos más utilizados en la estimación de parámetros de población son: método en dos fases, modelo de efectos mixtos (modelo estructural, parámetros de efectos fijos, de efectos aleatorios interindividuales e intraindividuales) (Garduño et al., 2011; Moltó Marhuenda, Clotet i Sala, & Valle Cano, 2010).

1.3.4.1 Método en dos fases

En la primera fase se analiza, por separado, la PK/PD de cada individuo, ajustando por regresión no lineal la curva de concentración frente al tiempo al modelo seleccionado, utilizando un programa convencional de regresión no lineal mediante mínimos cuadrados ponderados. En la segunda fase se analiza, estadísticamente, el conjunto de los parámetros individuales obtenidos en la primera fase, con el objeto de estimar valores medios de los parámetros

1.3.4.2 Modelos de efectos mixtos

La resolución del modelo se lleva a cabo en una sola etapa; son métodos de cómputo que utilizan programas específicos; que calculan simultáneamente el conjunto de los parámetros de efectos fijos (parámetros PK/PD) y aleatorios (variabilidad interindividual y residual). Dentro de un modelo no lineal de efectos mixtos podemos distinguir dos partes: un modelo estructural y un modelo estadístico.

Modelo estructural

Es el modelo PK/PD compartimental que mejor se ajusta a los datos de las concentraciones del fármaco en los individuos de la población. Una vez seleccionado éste, se estiman los parámetros PK/PD iniciales del sujeto, calculados a partir de las representaciones gráficas o de datos.

- ✓ Parámetros de efectos fijos: cuantifican los parámetros PK/PD del fármaco para toda la población en estudio.
- ✓ Parámetros de efectos aleatorios interindividuales: cuantifican la magnitud típica de la variabilidad PK/PD entre los individuos de una población; es decir, describen la distribución de los valores de los parámetros individuales con respecto al valor típico (medio) poblacional dado por η que explica la diferencia entre el parámetro para un individuo y el valor típico de este parámetro general para la población.

La distribución de η para todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución ω . Estos parámetros quedan definidos por las varianzas de dichas distribuciones.

- ✓ Parámetros de los efectos aleatorios intraindividuales: cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, la variabilidad intraindividual, el error de la técnica analítica, el error de especificación del modelo, entre otros. Este parámetro viene dado por ϵ .

En el análisis poblacional de efectos mixtos, todos los datos de todos los pacientes que integran el estudio se analizan simultáneamente, aunque preservando su individualidad. Es decir, se estiman los parámetros PK/PD de la población, la forma en que distintos factores afectan o no las concentraciones de un fármaco, como los fijos (demográficos, fisiopatológicos, modelo de covariables) y los valores de variabilidad interindividual y de variabilidad residual (Garduño et al., 2011).

1.4 Importancia del estudio farmacodinámico poblacional del losartán.

En tratamiento de la hipertensión arterial, es importante considerar que la respuesta farmacológica está determinada, en parte, por la sensibilidad del individuo al efecto farmacológico y la respuesta antihipertensiva está determinada por la cantidad de fármaco en el sitio blanco, siendo estos los principales inconvenientes en la eficacia de los antihipertensivos. Es por esto que se considera al estudio farmacodinámico poblacional del losartán como un pilar fundamental para la comprensión del tratamiento antihipertensivo (Höcht et al., 2008), ya que los modelados PD proporcionan un marco para cuantificar y explicar variabilidad en la exposición y respuesta al fármaco. Una buena comprensión de la influencia de factores tales como peso, edad, género, es de gran importancia para refinar las recomendaciones de dosificación mejorando así la seguridad y la eficacia de un fármaco controlando adecuadamente la variabilidad interindividual e intraindividual (Mould & Upton, 2012).

El modelado PD da como ecuación de regresión:

$$Emax_{pop} = \theta + (\beta 1)^{\omega} + (\beta 2)^{\omega} + \dots$$

Emax poblacional es igual a la varianza de distribución individual (θ) más el estimado poblacional propio de cada variable (β) y esto elevado al exponente de variabilidad interindividual (ω), sumándose sucesivamente cada variable que genere un impacto sobre el modelaje farmacodinámico poblacional.



CAPÍTULO II

2 MARCO METODOLÓGICO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio de este trabajo fue de tipo descriptivo observacional.

2.2 MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio piloto con 50 pacientes adultos con edades comprendidas entre 41-90 años que son atendidos en el consultorio del GAD Municipal de Gualaceo. Durante dos meses se ejecutó a cada paciente la medida de presión arterial antes de la administración del losartán genérico y después de un intervalo comprendido entre 1 hora, 2 horas, 3 horas hasta las 6 horas post-dosis, bajo la coordinación de la Dra. Salma Soto, médico tratante de dicho consultorio. Además a estos pacientes se les realizó una prolija y completa recolección de sus datos proporcionados por la historia clínica.

2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados con hipertensión arterial.
- Pacientes que utilizan losartán genérico como mínimo 3 meses previos.
- Pacientes de cualquier edad, sexo o etnia.
- Pacientes en completa competencia mental.
- Pacientes que acepten someterse al estudio mediante la plantilla de consentimiento informado.

2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que ya no deseen continuar con el estudio.
- Pacientes que hayan abandonado el seguimiento de su médico.
- Pacientes con historia clínica incompleta y/o con datos de difícil comprensión.
- Pacientes con tratamiento antihipertensivo diferente a losartán.



- Pacientes con losartán comercial.
- Pacientes con medicación combinada de losartán más diuréticos.

2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables independientes				
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Tipos de variables	Concepto	Dimensión	Escala	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido de un individuo desde su nacimiento hasta el inicio del estudio.	Escala	Observacional	Numérica
Sexo	En los animales y las plantas, condición orgánica que distingue al macho de la hembra.	Nominal	Observacional	Categórica
Escolaridad	Período de	Nominal	Observacional	Categórica



UNIVERSIDAD DE CUENCA

	tiempo que un niño sigue o un joven asiste a la escuela para estudiar y aprender, especialmente el tiempo que dura la enseñanza obligatoria.			
Ocupación	Oficio o profesión de una persona, independiente del sector en que puede estar empleada, o del tipo de estudio que hubiese recibido.	Nominal	Observacional	Categórica
Procedencia	Es el origen, el comienzo que ostenta algo, un	Nominal	Observacional	Categórica



	objeto, una persona y del cual entonces procede.			
Hora de administración del fármaco	Son las acciones que se efectúan para la administración de un medicamento, por algunas de sus vías de aplicación, con un fin determinado.	Nominal	Observacional	Numérica
IMC	Índice donde relaciona el peso y la altura, para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y obesidad en los adultos.	Escala	Observacional	Numérica



Hipercolesterolemia	Aumento de la cantidad normal de colesterol en sangre.	Nominal	Observacional	Categórica
Hipertrigliceridemia	Exceso de triglicéridos en la sangre.	Nominal	Observacional	Categórica
Diabetes	Enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa en la sangre y en la orina; es debida a una disminución de secreción de la hormona insulina o a una deficiencia de su acción.	Nominal		Categórica
Dosis diaria	Dosis de	Escala	Observacional	Numérica



	mantenimiento promedio en la principal indicación de un fármaco en pacientes adultos.			
Dosis ponderal	Contenido del principio activo de un medicamento que, dependiendo del peso del paciente, deberá suministrarse una sola vez.	Escala	Observacional	Numérica
Comedicación	Uso de un segundo medicamento para aliviar los efectos de otro.	Nominal	Observacional	Categórica

Tabla 2. Operacionalización de variables dependientes.				
VARIABLES DEPENDIENTES				
Tipos de variables	Concepto	Dimensión	Escala	Tipo de variable
Presión arterial sistólica	Presión máxima que se alcanza en la sístole.	Escala	Observacional	Numérica
Presión arterial diastólica	Es la mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre contra la diástole.	Escala	Observacional	Numérica
Pulso arterial	Es la percusión que se genera cuando la sangre que bombea el corazón circula por las arterias y produce su expansión.	Escala	Observacional	Numérica

	Cada bombeo, impulsa la circulación sanguínea y ensancha las arterias.			
--	--	--	--	--

2.6 MATERIALES Y METODOLOGÍA

2.6.1 MATERIALES PARA RECOLECTAR INFORMACIÓN

- Formulario validado por Loachamín, R y Lata, F

2.6.2 MATERIALES PARA PROCESAR LA INFORMACIÓN

- Microsoft Excel 2013
- Microsoft Word 2013
- IBM SPSS Statistics 21
- Monolix – 2016R1

2.6.3 MÉTODO

El estudio se dividió en dos fases:

Fase 1: Recolección de datos.

El estudio se realizó en un solo grupo de pacientes con HTA desde Marzo –Mayo 2017. En esos dos meses se realizaron visitas al consultorio médico del GAD municipal de Gualaceo.

Al tratarse de un estudio piloto y de no presentar riesgo alguno para los pacientes no fue necesario la autorización por parte del Comité de Bioética de la



Universidad Central de Quito, sin embargo si se cumplieron con los principios bioéticos (autonomía, confidencialidad, respeto, beneficencia, etc.), por lo que cada uno de los voluntarios seleccionados firmó el consentimiento informado (ANEXO 1).

En este estudio se obtuvieron los datos a través del llenado del formulario validado por Loachamín, R y Lata, F (ANEXO 2). Además, se recopiló la información necesaria de las covariables de sus expedientes clínicos. Con esta información se determinó los pacientes idóneos y que cumplieran con los criterios de inclusión citados anteriormente y requerido por los investigadores.

Medición de la presión arterial

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes.

Se evaluaron tres pacientes por día. A cada uno de los candidatos al estudio se les realizó una visita domiciliaria un día antes de la toma de presión arterial, para explicarles el procedimiento que se llevaría a cabo e indicarles que no se administraran su medicación y para que sea tomada después de una primera valoración basal de la presión arterial, a llevarse a cabo en el consultorio. Además se les informó no tomar café o té, ni haber realizado ejercicio, ni fumar en los 60 minutos previos así como también se verificó el estado emocional de los pacientes en búsqueda de algún problema de ansiedad con el objetivo de garantizar una correcta medición de presión arterial.

La técnica de la medida de la presión arterial fue realizada por la Dra. Salma Soto, médico tratante del GAD Municipal de Gualaceo; y por las investigadoras bajo la supervisión de la mencionada médico.

Para el monitoreo se utilizó un tensiómetro digital Riester® previamente calibrado por los investigadores del Proyecto VLIR de Nutrición, equipos con los que

normalmente ellos utilizan para sus trabajos investigativos. Los registros de presión arterial sistólica, diastólica y pulso fueron tomados en distinto cronograma: antes de la administración de una dosis única de losartán genérico comercializado como ARADOS® (Pharmabrand, Ecuador) de 50mg (en un subgrupo de 15 pacientes) y 100mg (en otro subgrupo de 35 individuos hipertensos). Igual procedimiento se consideró también antes de la ingesta de los otros fármacos antihipertensivos adicionales (clortalidona, amlodipino, carvedilol, furosemida y atenolol), con el fin de evitar sesgos en la interpretación.

La medición de los mismos parámetros en post-dosis se realizó aleatoriamente de una a dos mediciones en cada paciente dentro de un intervalo de tiempo comprendido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas: por ejemplo en el primero y el segundo paciente la evaluación post-dosis fue a la hora y a las tres horas, mientras que en el tercer paciente fue a la hora y a la cuarta hora.

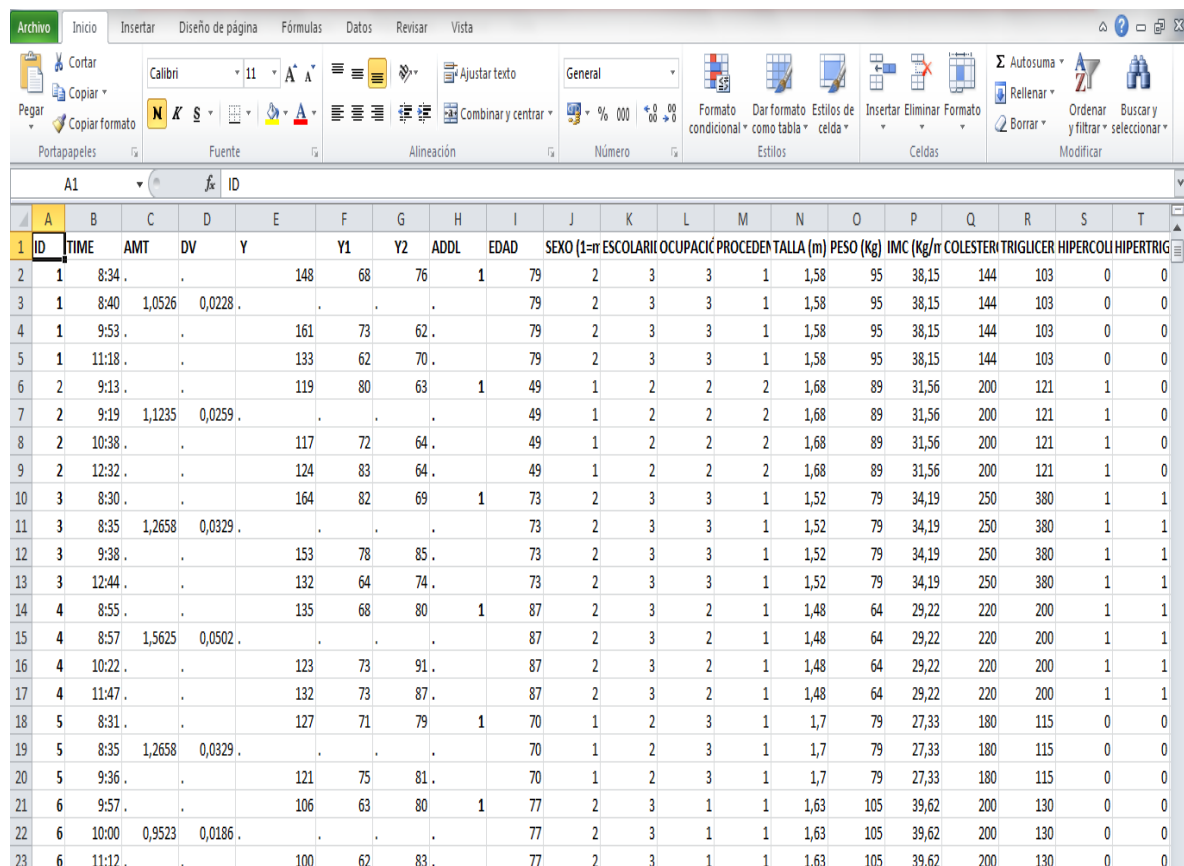
Fase 2: Estudio farmacodinámico poblacional.

Este estudio se llevó a cabo en tres etapas: se inició con la creación de la base de datos de los registros de cada paciente de acuerdo al formato requerido para aplicar la ejecución del procesador o paquete informático MONOLIX ([Lixoft pg. 46-47](#)). Este requiere que se genere un archivo de texto con extensión txt o csv, tal como se muestra en la Figura 1, donde constan las siguientes columnas:

- ID: Identificación de los pacientes, número correlativo de acuerdo al orden en que fueron incorporados.
- Time (horas): tiempo de medición de la presión sistólica, diastólica y pulso antes de la administración del fármaco, tiempo de la administración del fármaco y tiempo de la medición de la presión sistólica, diastólica y pulso después de la administración del fármaco.
- AMT: dosis ponderal
- DV: concentración

- Y: presión sistólica
- Y₁: presión diastólica
- Y₂: pulso
- ADDL: número de administraciones

Además edad, género, escolaridad, ocupación, procedencia, talla, peso, IMC, colesterol, triglicéridos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y comedicación.



ID	TIME	AMT	DV	Y	Y1	Y2	ADDL	EDAD	SEXO	ESCOLAR	OCUPAC	PROCED	TALLA (m)	PESO (Kg)	IMC (Kg/m²)	COLESTER	TRIGLICER	HIPERCOLI	HIPERTRIG
1	8:34	.	.	148	68	76	1	79	2	3	3	1	1,58	95	38,15	144	103	0	0
2	8:40	1,0526	0,0228	79	2	3	3	1	1,58	95	38,15	144	103	0	0
3	9:53	.	.	161	73	62	.	79	2	3	3	1	1,58	95	38,15	144	103	0	0
4	11:18	.	.	133	62	70	.	79	2	3	3	1	1,58	95	38,15	144	103	0	0
5	9:13	.	.	119	80	63	1	49	1	2	2	2	1,68	89	31,56	200	121	1	0
6	9:19	1,1235	0,0259	49	1	2	2	2	1,68	89	31,56	200	121	1	0
7	10:38	.	.	117	72	64	.	49	1	2	2	2	1,68	89	31,56	200	121	1	0
8	12:32	.	.	124	83	64	.	49	1	2	2	2	1,68	89	31,56	200	121	1	0
9	8:30	.	.	164	82	69	1	73	2	3	3	1	1,52	79	34,19	250	380	1	1
10	8:35	1,2658	0,0329	73	2	3	3	1	1,52	79	34,19	250	380	1	1
11	9:38	.	.	153	78	85	.	73	2	3	3	1	1,52	79	34,19	250	380	1	1
12	12:44	.	.	132	64	74	.	73	2	3	3	1	1,52	79	34,19	250	380	1	1
13	8:55	.	.	135	68	80	1	87	2	3	2	1	1,48	64	29,22	220	200	1	1
14	8:57	1,5625	0,0502	87	2	3	2	1	1,48	64	29,22	220	200	1	1
15	10:22	.	.	123	73	91	.	87	2	3	2	1	1,48	64	29,22	220	200	1	1
16	11:47	.	.	132	73	87	.	87	2	3	2	1	1,48	64	29,22	220	200	1	1
17	8:31	.	.	127	71	79	1	70	1	2	3	1	1,7	79	27,33	180	115	0	0
18	8:35	1,2658	0,0329	70	1	2	3	1	1,7	79	27,33	180	115	0	0
19	9:36	.	.	121	75	81	.	70	1	2	3	1	1,7	79	27,33	180	115	0	0
20	9:57	.	.	106	63	80	1	77	2	3	1	1	1,63	105	39,62	200	130	0	0
21	10:00	0,9523	0,0186	77	2	3	1	1	1,63	105	39,62	200	130	0	0
22	11:12	.	.	100	62	83	.	77	2	3	1	1	1,63	105	39,62	200	130	0	0

Figura 1. Formato de la tabla de datos para análisis de PopPD.

La segunda etapa corresponde al análisis estadístico descriptivo, donde las covariables fueron analizadas para determinar la normalidad de su distribución con el test de Kolmogorov-Smirnov, con la aplicación de IBM SPSS Statistics 21



(Chicago, EEUU) para obtener una orientación del comportamiento general de los datos.

En la tercera parte se realizó el análisis farmacodinámico poblacional con la aplicación de Monolix-2016R1 (Paris, Francia) cuyo programa sirve para la ejecución de los algoritmos que desarrollan y evalúan, mediante modelos de efectos mixtos, el impacto de las variables de interés.

Etapas del estudio farmacodinámico poblacional.

1. Determinación del mejor modelo estructural.

Se realizaron 60 distintos modelajes farmacodinámicos (Mxlt:immed_lin_null, Mxlt:immed_lin_const, Mxlt:immed_quad_null, Mxlt:immed_quad_const, Mxlt:immed_log_null, Mxlt:immed_log_const, Mxlt:immed_Emax_null, Mxlt:immed_Emax_const, Mxlt:immed_gammaEmax_null, Mxlt:immed_gammaEmax_const, Mxlt:immed_lmax_const, Mxlt:immed_gammamax_cons), con combinaciones de efectos de error residual (error constante, proporcional, combinado). Se determinó un modelo farmacodinámico para la presión sistólica, diastólica y pulso, en los cuales los parámetros farmacodinámicos a analizar fueron Emax (efecto máximo) y EC50 (concentración efectiva media), los modelos Mxlt:immed_Emax null y Mxlt:immed_Emax const son los que cumplieron con dichos parámetros. Se escogió el mejor modelo de acuerdo al valor más bajo de la función objetivo, dada por el criterio de -2Log verosimilitud (-2Log Likelihood), Akaike (ACI) y Bayesiano (BIC).

2. Etapa de inicialización.

Se realizó un ajuste de la influencia de efecto fijo a EC50 asignándole un valor de 115, 110 y 130 mg/L a presión sistólica, diastólica y pulso respectivamente y se calculó Emax. El valor de asignación de inicio para efectos fijos fue de 180, 190 y 245 para la presión sistólica, diastólica y pulso respectivamente. Además el valor

de error residual se le ajustó a 1 a cada parámetro en cada modelo. De su parte el error aleatorio se ajustó a 1 también.

El número de iteraciones fue de 10000 a través de la combinación de cadenas de Markov y Monte-Carlo.

3. Análisis de covariables.

Este análisis se realizó mediante la regresión por pasos, partiendo como base con el modelo del mejor ajuste (**Mlxt:immed_Emax _null, constant**). Se determinó su impacto sobre el modelo final, validándolo mediante la disminución del error general con el valor de -2Log verosimilitud, AIC y BIC. Para la ejecución del modelaje se contó con covariables numéricas (edad, talla, peso, etc.) y con covariables categóricas, las cuales fueron clasificadas de acuerdo a sus categorías ya sea binominales o multinominales, por ejemplo: género se asignó el valor de 1 para el género masculino y 2 para el femenino; escolaridad (1=profesional, 2=secundaria, 3=primaria); hipercolesterolemia (0=NO y 1=SI); diabetes (0=NO y 1=SI), etc.

4. Ecuación de regresión.

La ecuación fue determinada en base a los valores de theta, β y ω dados en el análisis de covariables en los modelos para la presión sistólica, diastólica y pulso.

$$Emáx_{pop} = \theta + (\beta_1)^\omega + (\beta_2)^\omega + \dots$$

Dónde:

- Theta (θ)= efecto máximo individual
- β_1 = estimado poblacional de la primera variable que influye
- β_2 = estimado poblacional de la segunda variable que influye
- ω = variabilidad interindividual

Estas etapas se encuentran resumidas en la Figura 2.

Flujograma del estudio farmacodinámico poblacional.

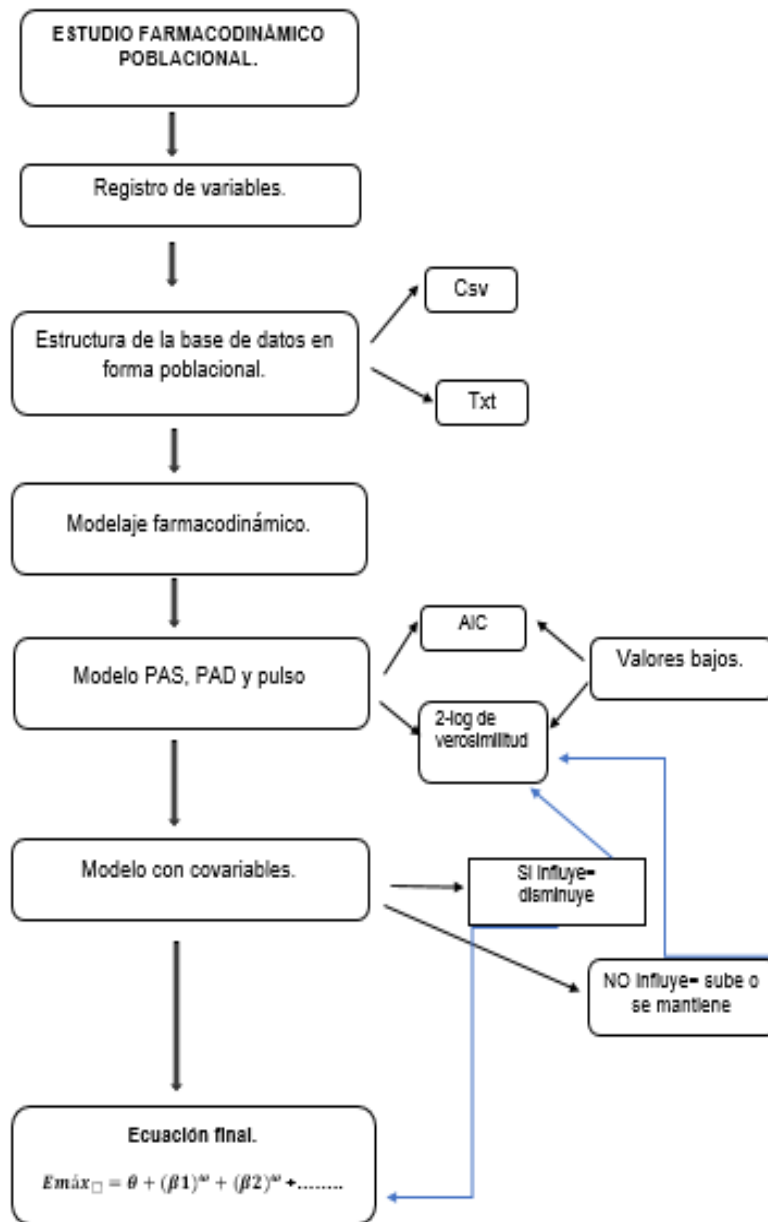


Figura 2. Flujograma del modelaje farmacodinámico poblacional

CAPÍTULO III

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 RESULTADOS

3.1.1 Medidas antropométricas, estadística descriptiva de covariables.

Para esta investigación se evaluó a 50 pacientes de ambos sexos en edades comprendidas entre 41 y 90 años, cuyas covariables numéricas (medidas antropométricas, parámetros bioquímicos, dosis) constan en la Tabla 3, lo que nos permite observar que las covariables como edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), colesterol total y dosis ponderal de los pacientes no presentan diferencias estadísticamente significativas, dado que el valor de $p > 0,05$.

Los triglicéridos de los pacientes presentan diferencias entre sí, ya que el valor de p fue de 0,01. La dosis diaria de los pacientes presenta diferencias entre sí ($p < 0,001$).

Tabla 3. Medidas de covariables numéricas de pacientes hipertensos.				
COVARIABLES NUMÉRICAS.	RANGO	VR	MEDIA \pm DS	P > 0.05
Edad (Años)	41-90		72 \pm 11	0.953
Talla (m)	1,36-1,74		1,52 \pm 0,09	0.989
Peso (kg)	51-113		74,74 \pm 13,91	0.343
IMC (kg/m ²)	Bajo peso: <18,5		31,91 \pm 4,74	0.343
	Peso adecuado: 18,5 - 24,9			
	Sobrepeso: 25 – 29,9			
	Obeso: 30 – 39,9			

	Extremadamente obeso: ≥ 40			
Colesterol total (mg/dL)		<200	182,32 \pm 41,05	0.429
Triglicéridos (mg/dL)		<150	157,44 \pm 71,89	0.01*
Dosis diaria (mg)	50-100		85 \pm 23,15	0.001*
Dosis ponderal (mg)	0,5813-1,7241		1,17 \pm 0,34	0.407

En la Tabla 4, se observa el porcentaje de las covariables categóricas, donde se destaca que la mayor parte de la población estudiada es del Centro del cantón Gualaceo, mujeres de educación primaria que se dedican a quehacer doméstico. Además, la polifarmacia también prevalece en la población estudia.

Tabla 4. Medidas de covariables categóricas de pacientes hipertensos.			
COVARIABLES CATEGÓRICAS.		N	PORCENTAJE
Género	Masculino	15	30%
	Femenino	35	70%
Escolaridad	Profesional	3	6%
	Secundaria	8	16%
	Primaria	39	78%
Ocupación	Quehacer doméstico	23	46%
	Comerciante	19	38%
	Jubilado	6	12%
	Otros	2	4%

Procedencia	Centro	31	62%
	Terminal	6	12%
	San Francisco	5	10%
	Otros	8	16%
Hipercolesterolemia	No	37	74%
	Si	13	26%
Hipertrigliceridemia	No	35	70%
	Si	15	30%
Diabetes	No	36	72%
	Si	14	28%
Comedicación	Con	42	84%
	Sin	8	16%

3.1.2 Características del régimen posológico aplicado a cada paciente.

Se observó que de los 50 pacientes los 42 (84%) indicado en la Tabla 4 se encuentran comedicionados. La mayor parte de los pacientes utilizan otro tratamiento adicional donde se destaca la metformina como antidiabético y clortalidona como otro antihipertensivo, teniendo un porcentaje del 31% y 24% respectivamente, el cual se presenta en la Figura 3.

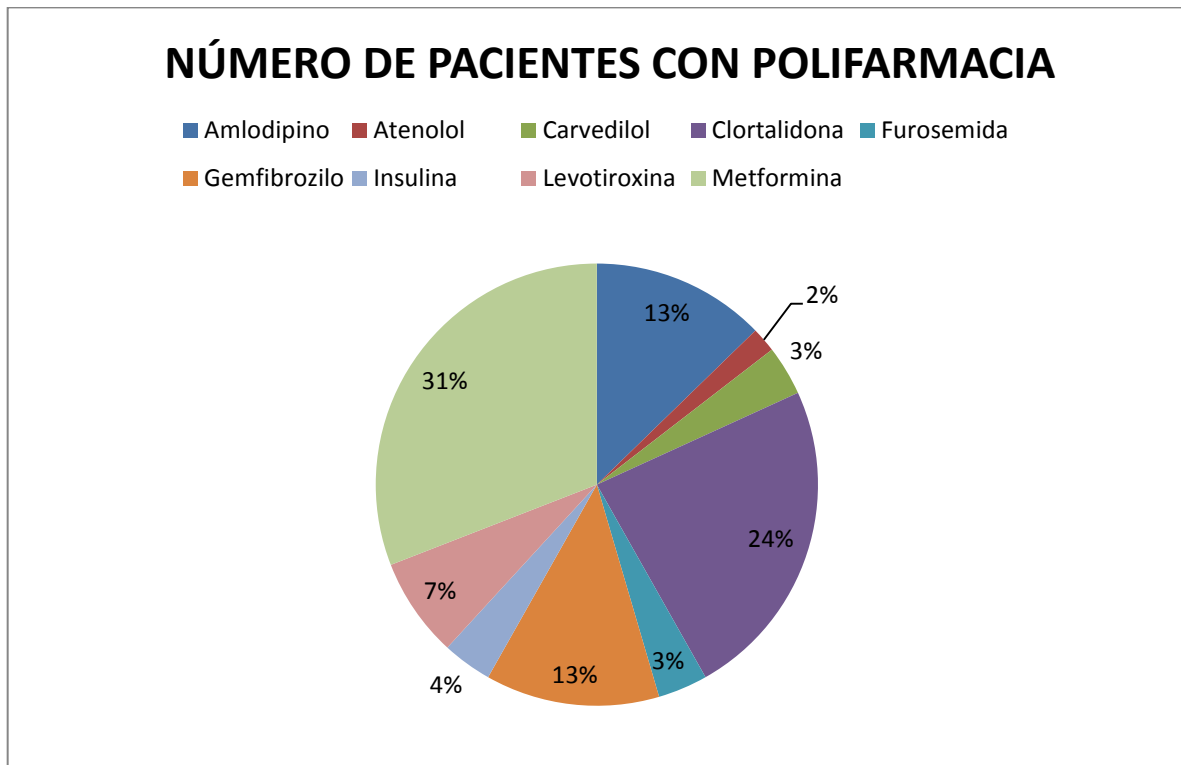


Figura 3. Porcentaje de medicamentos utilizados por pacientes con HTA

3.1.3 Resultados de las mediciones de las PAS, PAD y pulso, basal y post-dosis.

En la Tabla 5 se determinaron los valores medios de la PAS, PAD y pulso basal y post-dosis (una hora y cuatro horas) a partir del ANEXO 3. Para dicho procedimiento se consideró la primera hora debido a que hay un mayor número de evaluaciones y la última hora de evaluación (cuarta hora).

Tabla 5. Valores medios de las PAS, PAD y pulso.			
Variables dependientes	BASAL	POST-DOSIS 1 HORA	POST-DOSIS 4 HORAS
PAS (mmHg)	135,58	135,38	132,33
PAD(mmHg)	73,68	74,76	85
PULSO (lat)	72,60	72,03	81

3.1.4 EFECTIVIDAD DE LOSARTÁN

Se obtuvo el resumen de efectividad de losartán reflejados en la Tabla 6, obtenidas a partir de las Tablas que se encuentran en el material suplementario del ANEXO 4^a, 4^b, 4^c de los 50 pacientes estudiados. Se realizó una diferencia entre la presión arterial basal y la presión arterial post- dosis, obteniendo 29 pacientes como buenos respondedores al tratamiento con losartán, 5 dan respuesta mínima (indiferentes) y 16 pacientes no responden a tratamiento con losartán (malos). Se consideró arbitrariamente al grupo de buenos respondedores a aquellos pacientes cuya presión arterial disminuyó en ≥ 6 mmHg, el grupo de indiferentes aquellos que disminuían ≥ 2 mmHg y los malos respondedores aquellos pacientes en los que en vez de bajar la presión arterial subía.

Tabla 6. Número de pacientes respondedores al medicamento y su efectividad en la PAS, PAD y pulso.			
PARAMETRO	BUENOS n= 29	INDIFERENTES n= 5	MALOS n= 16
	X \pm DS	X \pm DS	X \pm DS
PAS(mmHg)	-13,86 \pm 11,93	-0,8 \pm 3,34	8,68 \pm 7,65
PAD(mmHg)	-5,1 \pm 9,05	3,8 \pm 4,60	6,18 \pm 6,15
PULSO(lat)	0,72 \pm 8,34	-4,8 \pm 7,44	1,56 \pm 11,63

El porcentaje según los diferentes grupos de respuesta a losartán se demuestra en la Figura 4, en la que se puede observar que aproximadamente el 58% de los pacientes tratados con losartán hicieron buena respuesta al tratamiento aplicado, en tanto que el 10% se mantuvieron en una línea de discreción (indiferentes) y el restante 32% fueron los clasificados como malos respondedores

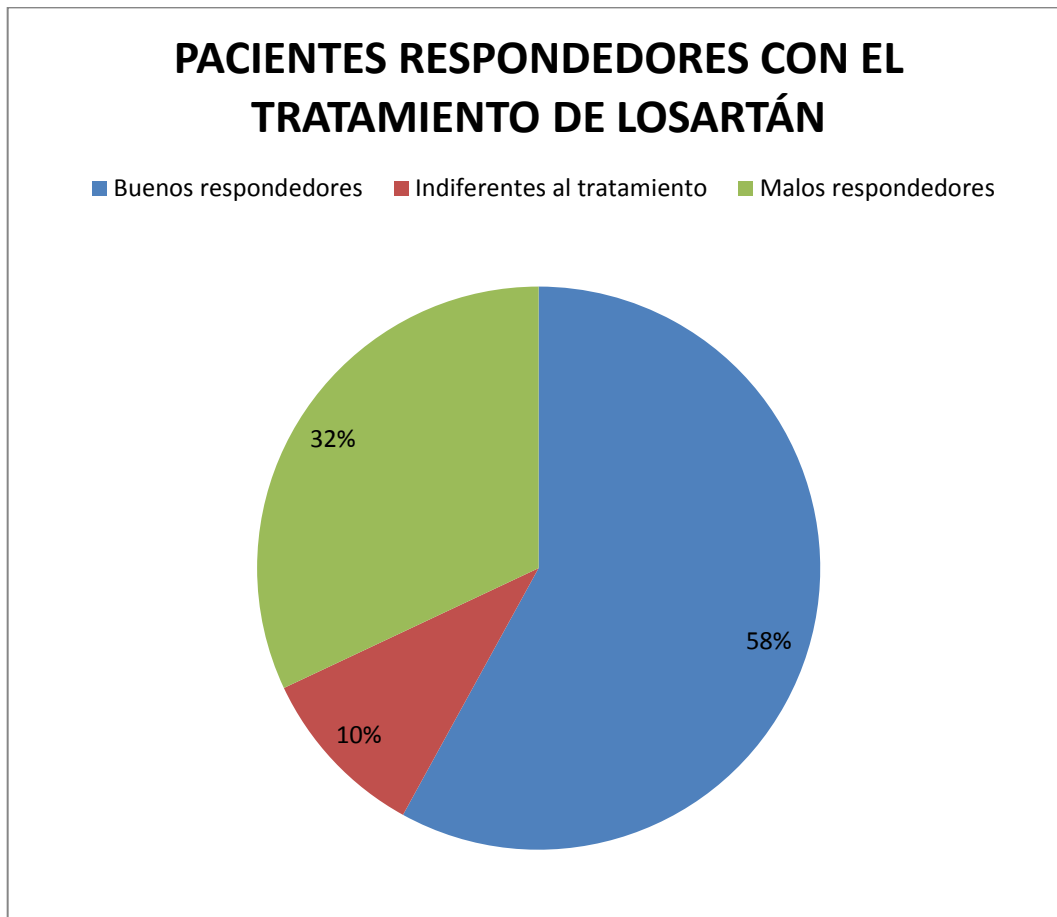


Figura 4. Pacientes respondedores al tratamiento con losartán.

3.1.5 Resultados farmacodinámico poblacional

3.1.5.1 Resultados del modelo farmacodinámico para la presión sistólica.

Se obtuvieron los siguientes resultados reflejados en la Tabla 7. Se muestra también el modelo que produjo el mejor ajuste (ver Figura 5), considerándose que el modelo más exacto es aquel que presenta el menor valor absoluto de criterios de información de -2Log verosimilitud (-2Log Likelihood), Akaike (AIC) y Bayes (BIC). Además se calculó el valor de Emax y se fijó EC50 cuyo valor fue 115.

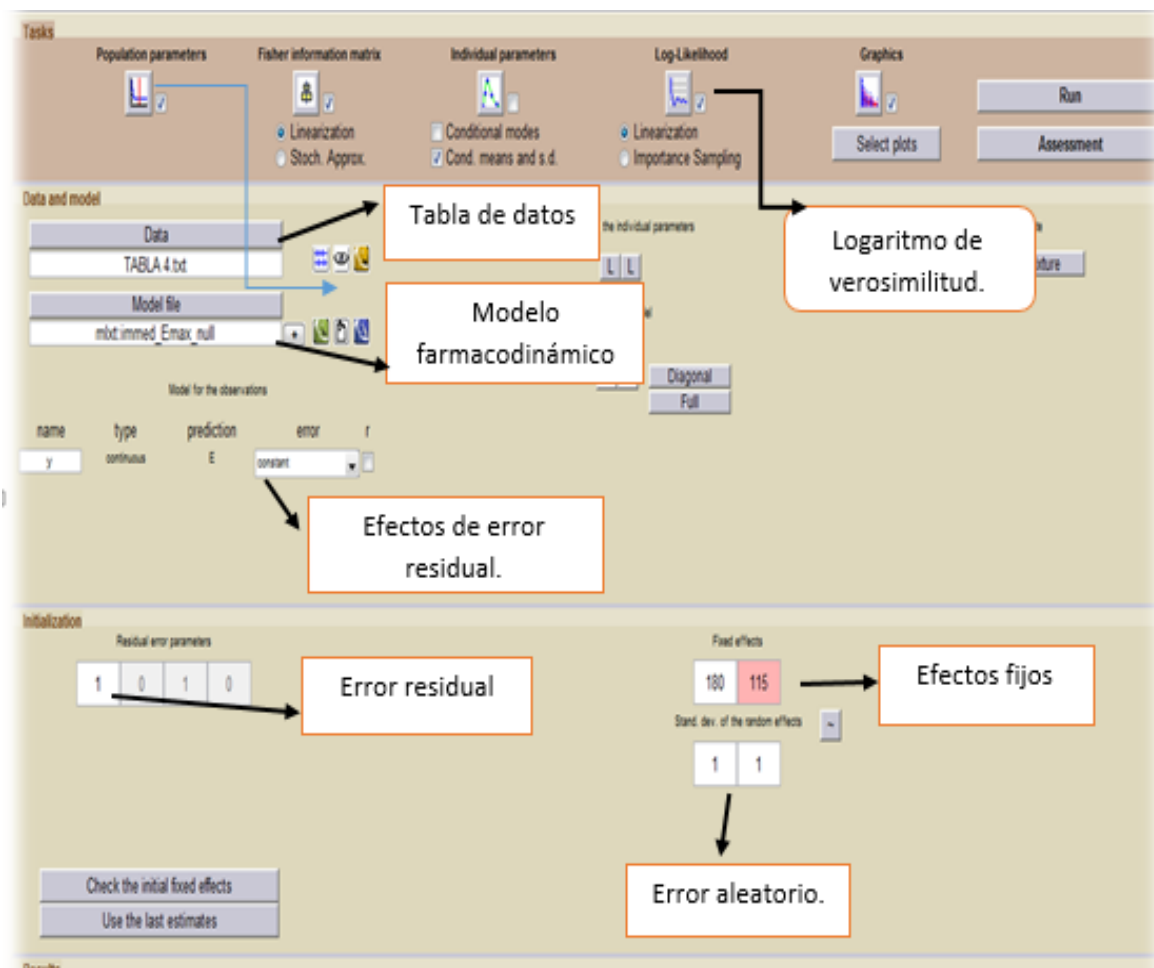


Figura 5. Interfaz de ajuste de algoritmo óptimo para la presión sistólica.



Tabla 7. Modelo poblacional ajustado para presión sistólica.								
MODELO POBLACIONAL	ERROR	Theta Emáx (%)	Beta Emáx (%)	Omega Emáx (%)	Variabilidad Intraindividual (a) (%)	-2 log Likelihood	AIC	BIC
MIxt:immed_Emax_null	Constante	8	-	0	24	447.20	455.20	462.85
MIxt:immed_Emax_null	Proporcional	6	-	NaN	24	520.39	528.39	536.04
MIxt:immed_Emax_null	Combinación 1	6	-	12	35	687.38	697.38	706.94
MIxt:immed_Emax_null	Combinación 2	5	-	13	554	718.90	728.90	738.46
MIxt:immed_Emax_const	Constante	11	-	0	25	455.35	467.35	478.83
MIxt:immed_Emax_const	Proporcional	6	-	NaN	24	518.95	530.95	542.42
MIxt:immed_Emax_const	Combinación 1	6	-	12	32	711.21	725.21	738.59
NAN: no detectable amplia variabilidad								

Según lo indicado el mejor modelo fue el algoritmo **Mlxt:immed_Emax _null, constant** que registró el menor valor absoluto de $-2 \log$ verosimilitud (**447.20**), AIC (**455.20**) y BIC (**462.85**), es decir con menos error.

En el modelado de la presión sistólica la distribución de la influencia del predictor poblacional e individual se muestra en la Figura 6 donde se observa con claridad que la distribución es estable individualmente y no poblacional posiblemente porque se trabajó con una población heterogénea.

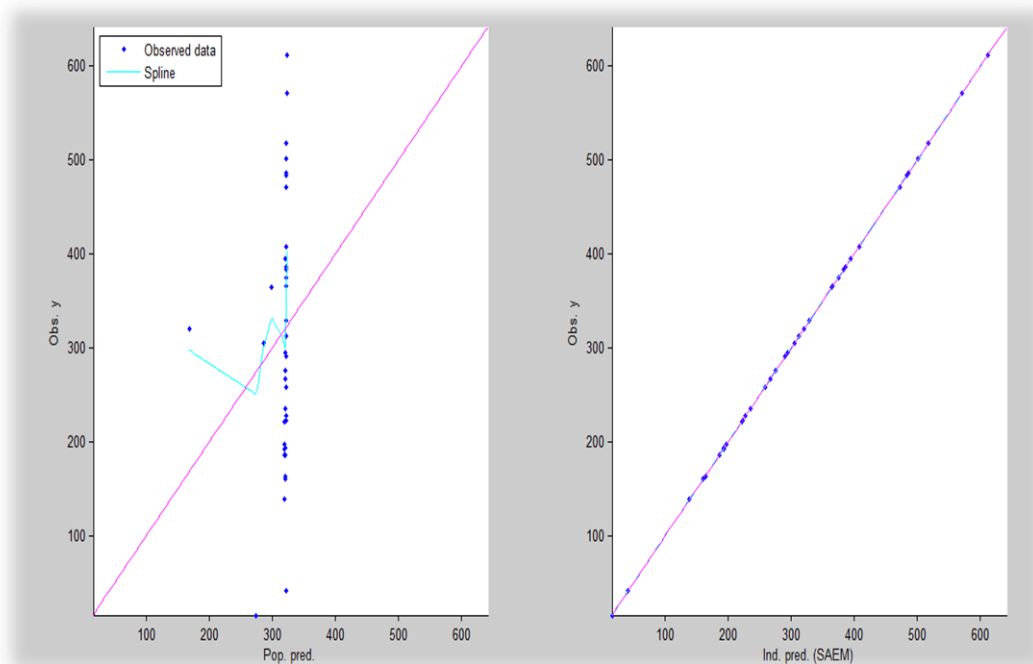


Figura 6. Predicción poblacional e individual para la presión sistólica.

Tabla 8. Resultados del parámetro farmacodinámico por covariables en la presión sistólica.

Variables	Theta Emax (%)	Beta Emax (%)	Omega Emax (%)	Variabilidad intra individual (a) (%)	-2log likelihood	AIC	BIC
Mlxt:immed_Emax _null, constant	8	-	0	24	447.20	455.20	462.85
Edad	42	282	0	24	445.10	457.10	468.57
Género	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Escolaridad	27	185	NaN	23	439.01	455.01	470.31
Ocupación	11	70	NaN	24	451.66	471.66	490.78
Procedencia	9	59	0	23	452.71	472.71	491.83
Talla	24	52	0	24	477.40	489.40	500.87
Peso	39	29	NaN	24	447.88	459.88	471.35
IMC	21	63	0	24	471.07	483.07	494.54
Colesterol Total	29	106	NaN	26	445.25	457.25	468.72
Triglicéridos	18	206	0	27	443.68	455.68	467.15
Hipercolesterolemia	9	92	NaN	24	460.76	472.76	484.23
Hipertrigliceridemia	8	184	0	24	458.46	470.46	481.94
Diabetes	9	134	0	23	462.54	474.54	486.01
Comedicación	18	144	0	24	462.59	474.59	486.06
NAN: no detectable amplia variabilidad							

Según el criterio de información de -2Log verosimilitud (-2Log Likelihood), las covariables; edad, escolaridad, colesterol y triglicéridos influyen en la presión sistólica. En la Tabla 8 se puede observar que los valores de las covariables antes mencionadas disminuyen en comparación con el valor obtenido para la presión

sistólica (Tabla 7). Teniendo así la siguiente ecuación: $Emax_{pop} = 8 + (282_{Edad})^0 + (185_{Escolaridad})^{NaN} + (106_{Colesterol\ total})^{NaN} + (206_{Trigliceridos})^0$

3.1.5.2 Resultados del modelo farmacodinámico para la presión diastólica.

Se obtuvieron los siguientes resultados reflejados en la Tabla 9. Se demuestra también el modelo que produjo el mejor ajuste (ver Figura 7). El modelo del mejor ajuste se consideró aquel que presentó el menor valor absoluto de criterios de información de -2Log verosimilitud (-2Log Likelihood), Akaike (AIC) y Bayes (BIC). Además se calculó el valor de $Emax$ y se fijó $EC50$ cuyo valor fue 110.

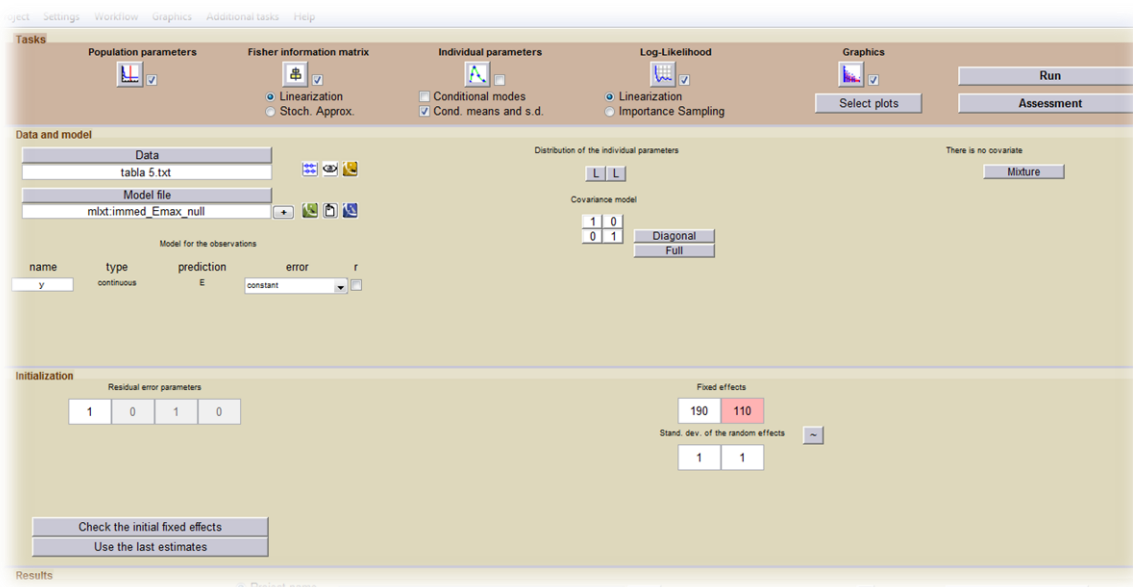


Figura 7. Interfaz de ajuste de algoritmo óptimo para la presión diastólica.

Tabla 9. Modelo poblacional ajustado para presión diastólica.								
MODELO POBLACIONAL	ERROR	Theta Emáx (%)	Beta Emáx (%)	Omega Emáx (%)	Variabilidad Intraindividual (%)	-2 log Likelihood	AIC	BIC
Mlxt:immed_Emax _null	Constante	7	-	0	22	449.81	457.81	465.46
Mlxt:immed_Emax _null	Proporcional	8	-	NaN	24	480.85	488.85	496.50
Mlxt:immed_Emax _null	Combinación 1	6	-	16	27	728.00	738.00	747.56
Mlxt:immed_Emax _null	Combinación 2	5	-	12	2.56e+005	718.78	728.78	738.34
Mlxt:immed_Emax _const	Constante	-	-	-	NaN	NaN	NaN	NaN
Mlxt:immed_Emax _const	Proporcional	7	-	0	24	485.52	497.52	508.99
Mlxt:immed_Emax _const	Combinación 1	6	-	0	74	483.00	497.00	510.39
Mlxt:immed_Emax _const	Combinación 2	8	-	12	55	708.68	722.68	736.07
NAN: no detectable amplia variabilidad								

Según lo indicado el mejor modelo fue el algoritmo **Mlxt:immed_Emax _null, constant** que registró el menor valor absoluto de -2 log verosimilitud (**449.81**), AIC (**457.81**) y BIC (**465.46**), es decir con menos error.

En el modelado de la presión diastólica la distribución de la influencia del predictor poblacional e individual se muestra en la Figura 8 donde se observa con claridad que la distribución es estable individualmente y no poblacional posiblemente porque se trabajó con una población heterogénea.

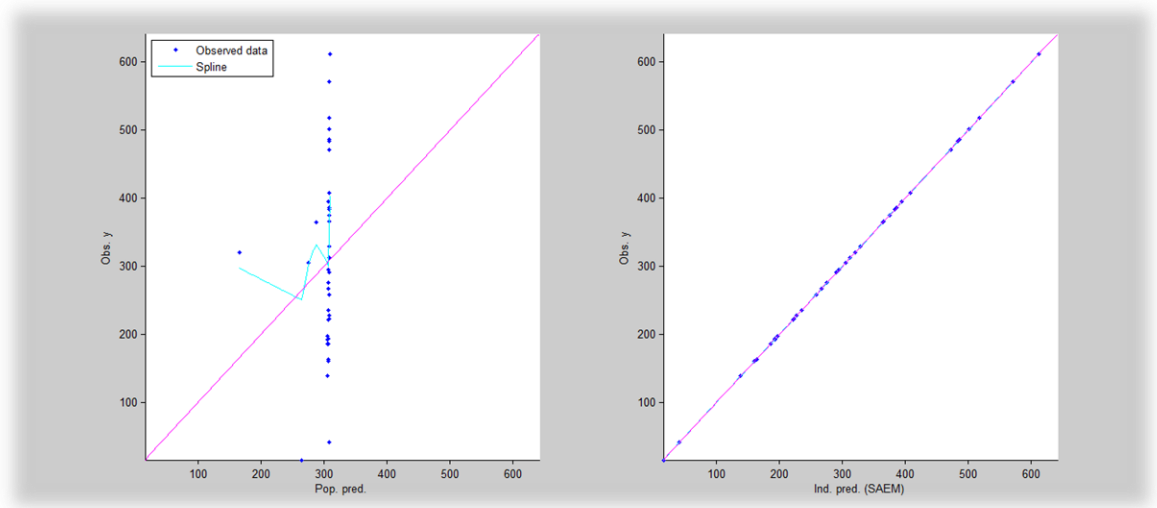


Figura 8. Predicción poblacional e individual para la presión diastólica.

Tabla 10. Resultados del parámetro farmacodinámico por covariables en la presión diastólica.

Variables	Theta Emax (%)	Beta Emax (%)	Omega Emax (%)	Variabilidad intra individual (a) (%)	-2log likelihood	AIC	BIC
Mlxt:immed_Emax _null, constant	7	-	0	22	449.81	457.81	465.46
Edad	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Género	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Escolaridad	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Ocupación	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Procedencia	10	80	NaN	23	464.46	484.46	503.58
Talla	22	54	NaN	21	435.01	447.01	458.48
Peso	38	36	NaN	22	435.04	447.04	458.51
IMC	22	72	NaN	25	443.15	455.15	466.63
Colesterol Total	33	102	0	22	452.09	464.09	475.56
Triglicéridos	19	175	0	23	453.82	465.82	477.29
Hipercolesterolemia	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Hipertrigliceridemia	9	91	NaN	23	458.03	470.03	481.50
Diabetes	9	144	0	25	441.12	453.12	464.59
Comedicación	17	206	0	23	459.51	471.51	482.98
NAN: no detectable amplia variabilidad							

Según el criterio de información de -2Log verosimilitud (-2Log Likelihood), las covariables; talla, peso, IMC y diabetes influyen en la presión diastólica. En la Tabla 10 se puede observar que los valores de las covariables antes mencionadas disminuyen en comparación con el valor obtenido para la presión diastólica

(Tabla 9). Teniendo así la siguiente ecuación: $Emax_{pop} = 7 + (54_{talla})^{NaN} + (36_{peso})^{NaN} + (72_{IMC})^{NaN} + (144_{Diabetes})^0$

3.1.5.3 Resultados del modelo farmacodinámico para el pulso.

Se obtuvieron los siguientes resultados reflejados en la Tabla 11. Se demuestra también el modelo que produjo el mejor ajuste (ver Figura 9). El modelo del mejor ajuste se consideró aquel que presentó el menor valor absoluto de criterios de información de -2Log verosimilitud (-2Log Likelihood), Akaike (AIC) y Bayes (BIC). Además se calculó el valor de $Emax$ y se fijó $EC50$ cuyo valor fue 130.

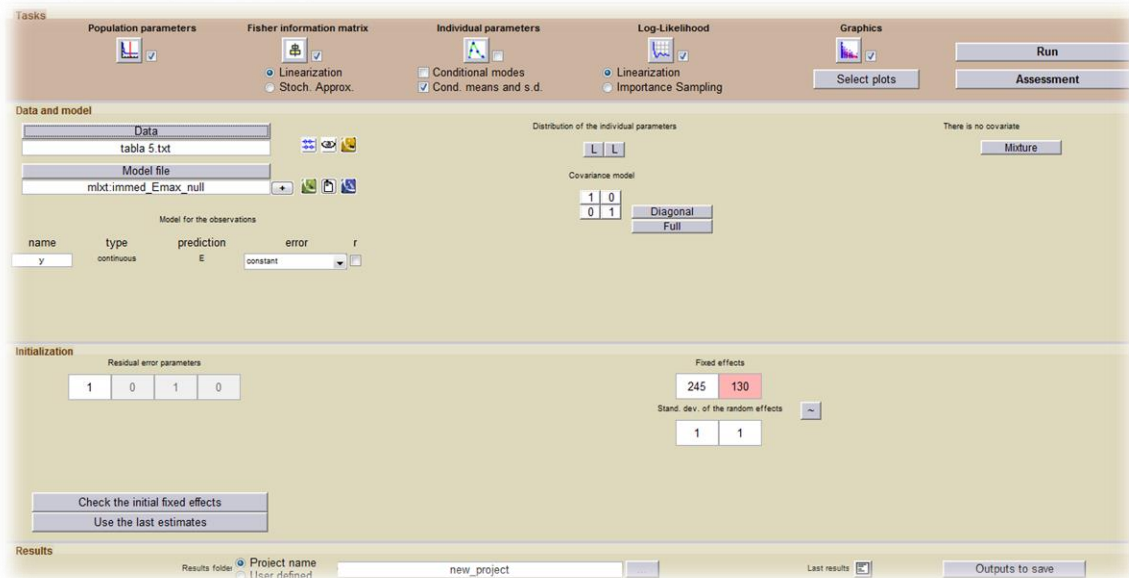


Figura 9. Interfaz de ajuste de algoritmo óptimo para el pulso.

Tabla 11. Modelo poblacional ajustado para el pulso								
MODELO POBLACIONAL	ERROR	Theta Emáx (%)	Beta Emáx (%)	Omega Emáx (%)	Variabilidad Intraindividual (%)	-2 log Likelihood	AIC	BIC
MIxt:immed_Emax _null	Constante	8	-	0	21	448.46	456.46	464.11
MIxt:immed_Emax _null	Proporcional	6	-	0	24	481.48	489.48	497.13
MIxt:immed_Emax _null	Combinación 1	6	-	17	27	729.27	739.27	748.83
MIxt:immed_Emax _null	Combinación 2	6	-	11	1.85e+006	706.51	716.51	726.07
MIxt:immed_Emax _const	Constante	-	-	-	NaN	NaN	NaN	NaN
MIxt:immed_Emax _const	Proporcional	8	-	NaN	24	500.24	512.24	523.71
MIxt:immed_Emax _const	Combinación 1	15	-	19	34	717.29	731.29	744.67
MIxt:immed_Emax _const	Combinación 2	9	-	16	1.3e+009	722.36	736.36	749.74
NAN: no detectable amplia variabilidad								

Según lo indicado el mejor modelo fue el algoritmo **MIxt:immed. Emax _null, constant** que registró el menor valor absoluto de -2 log verosimilitud (**448.46**), AIC (**456.46**) y BIC (**464.11**), es decir con menos error.

En el modelado para el pulso la distribución de la influencia del predictor poblacional e individual se muestra en la Figura 10 donde se observa con claridad que la distribución es estable individualmente y no poblacional posiblemente porque se trabajó con una población heterogénea.

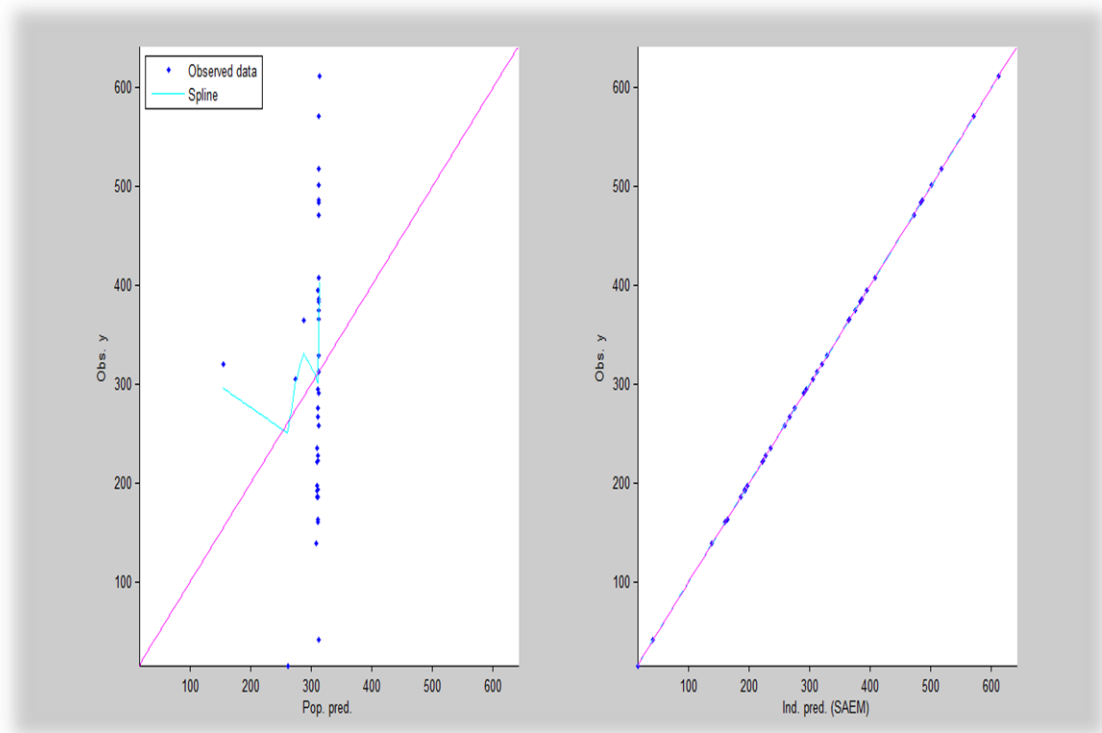


Figura 10. Predicción poblacional e individual del pulso.

Tabla 12. Resultados del parámetro farmacodinámico por covariables para el pulso							
Variables	E _{max} (%)	Beta E _{max} (%)	Omega E _{max} (%)	Variabilidad intra-indivi (a) (%)	-2log likelihood	AIC	BIC
Mlxt:immed_Emax _null, constant	8	-	0	21	448.46	456.46	464.11
Edad	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Género	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Escolaridad	27	126	NaN	24	466.12	482.12	497.42
Ocupación	11	66	0	24	459.47	479.47	498.59
Procedencia	10	61	0	24	469.24	489.24	508.36
Talla	22	67	0	25	447.27	459.27	470.74
Peso	37	27	0	23	468.61	480.61	492.09
IMC	23	79	NaN	26	453.71	465.71	477.18
Colesterol Total	34	209	0	24	472.86	484.86	496.33
Triglicéridos	18	144	0	23	443.44	455.44	466.91
Hipercolesterolemia	8	93	NaN	24	469.56	481.56	493.03
Hipertrigliceridemia	9	252	NaN	25	460.60	472.60	484.07
Diabetes	8	145	0	23	471.64	483.64	495.12
Comedicación	18	254	0	24	470.16	482.16	493.63
NaN: no detectable amplia variabilidad							

Según el criterio de información de -2Log verosimilitud (-2Log Likelihood), las covariables; talla y triglicéridos influyen en el pulso. En la Tabla 12 se puede observar que los valores de las covariables antes mencionadas disminuyen en comparación con el valor obtenido para el pulso (Tabla 11). Teniendo así la siguiente ecuación:

$$Emáx_{pop} = 8 + (67_{Talla})^0 + (144_{Trigliceridos})^0$$



3.2 DISCUSIÓN

En este trabajo se determinó la respuesta farmacológica mediante un modelaje farmacodinámico poblacional (PopPD) con modelos de efectos mixtos, que se fundamenta en la probabilidad de encontrar un suceso o evento de acuerdo a la información conocida previamente. Se realizó el modelaje y la simulación a través de la relación dosis/ respuesta, encontrándose que el mejor modelo se ajustó al **Mlxt:immed_Emax _null, constant** de la base de algoritmos para farmacodinamia contemplados en el software Monolix, en el cual el único parámetro definido fue el efecto máximo (Emax).

En la literatura especializada no se disponen de estudios suficientes sobre la PopPD de losartán genérico específicamente; sin embargo, se reporta el trabajo de Buchwalder-Csajka *et al.*, quienes evaluaron 13 base de datos obtenidas de estudios clínicos sobre la efectividad de la reducción de la presión arterial de medicamentos que utilizan la vía de angiotensina, en el cual se citan nueve antagonistas de los receptores de la angiotensina II (como losartán, valsartán, etc.), un inhibidor de la ECA (captopril) y un inhibidor doble de la ACE-NEP (enzima convertidora de la angiotensina- endopeptidasas neutras) utilizando un diseño experimental acuñado como Finapres® (Christen, Waeber, Nussberger, & Brunner, 1990) para medir la respuesta a los desafíos exógenos de la angiotensina (Buchwalder-Csajka, Buclin, Brunner, & Biollaz, 1999), con lo que indican que su mejor modelo fue similar al de nuestro estudio, lo que en nuestro caso es importante tomar en consideración puesto que cuyos parámetros Emax y EC50 son las estimaciones de la media poblacional (para el modelo Emax), que se determinan para la presión arterial sistólica y diastólica cabe señalar que estos autores utilizaron como programa de simulación NONMEM. Además las covariables que los autores consideraron fueron factores demográficos, como edad, peso, estatura, grupo étnico (todos los voluntarios eran varones), se incluyen secuencialmente para refinar el modelo estructural.



El objetivo principal del modelado farmacodinámico consiste en cuantificar la variabilidad del sujeto y la identificación de las covariables que influyen el sistema y las propiedades específicas de los fármacos hipotensores tal como el caso de ARAII y de renina (Hong, Dingemanse, & Mager, 2008). En nuestro caso, la variabilidad interindividual no pudo ser determinada, posiblemente por tratarse de un estudio piloto donde el número de evaluaciones de la presión no fue suficiente relacionado a las dosis administradas, en tanto que la variabilidad intranindividual reveló un valor cercano al 20%, lo cual pudo deberse al horario de la toma de la muestra, ya que no en todos los casos no fue la misma, también pudo deberse a que se trabajó con una población heterogénea (buenos, indiferentes y malos respondedores al tratamiento). Las covariables involucradas en nuestro trabajo fueron 8 de las cuales modificaron el modelo estructural que fue evaluado según los criterios de $-2 \log$ verosimilitud donde aparentemente la edad, escolaridad, colesterol y triglicéridos tuvieron que ver con la presión sistólica; la talla, peso, IMC y diabetes con la presión diastólica; la talla y triglicéridos con el pulso. No obstante, los valores resultaron aproximadamente cero lo que indica que en un sistema exponencial como este no modifica el valor inicial. Entre las covariables que presentan impacto en el E_{max} del parámetro farmacodinámico poblacional tenemos:

Peso, IMC y talla: De la población estudiada, el peso y el IMC influyen sobre la presión diastólica en un 31% y 15% respectivamente, mientras que la talla influye sobre la presión diastólica y pulso en un 14,5%, sin embargo no tienen efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de los antihipertensivos, semejante a lo que identificó Jarugula et al (Jarugula et al., 2010) en un estudio con 392 pacientes hipertensos donde evaluó la influencia del peso, el IMC y la talla en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, aunque en su trabajo se haya valorado otro agente antihipertensivo como el aliskiren.



Edad y escolaridad: Dentro de la características de la población se considera que las covariables edad y escolaridad influyen sobre la presión sistólica en un 34% y un 19% respectivamente, aunque resultados obtenidos con otro estudio no influyen significativamente en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antihipertensivos (Sica, Gehr, & Ghosh, 2005; Vergel Rivera et al., 1995).

Colesterol, triglicéridos y diabetes: Se encontró que los triglicéridos influyen sobre la presión sistólica y el pulso en un 10%, el colesterol sobre la presión sistólica en un 21% y la diabetes sobre la presión diastólica en un 2%. A pesar de ello, no se obtuvo un impacto considerable sobre el modelo farmacodinámico del losartán. Además, este hecho llama la atención puesto que los ARA II tienen efectos beneficiosos en cuanto al metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono y en la prevención de nuevos casos de diabetes mellitus (Ramos, 2008).

Los valores de los parámetros farmacodinámico obtenidos en la presión sistólica $Emax_{ind} = 8\%$, presión diastólica $Emax_{ind} = 7\%$ y pulso $Emax_{ind} = 8\%$. Lo que evidencia que el impacto de las covariables no es significativo.

En nuestra investigación no se realizó un estudio de casos y control, ni tampoco se consideró el atributo del ritmo circadiano que posiblemente impacte de manera importante en el modelado final para una comprensión mejor de las características farmacocinéticas-farmacodinámicas de agentes antihipertensivos (Höcht et al., 2008).

Finalmente, la metodología utilizada en nuestro estudio da la oportunidad de optimizar regímenes terapéuticos y sugerir ajustes de dosis en condiciones específicas, dicho modelo puede usarse también para refinar aún más el uso de esta clase de fármacos (Csajka, Buclin, Fattinger, Brunner, & Biollaz, 2002).



CAPITULO IV

4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

- Se determinó con este estudio que las covariables como edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), colesterol y dosis ponderal de los pacientes no presentan diferencias estadísticamente significativas mientras que los triglicéridos y dosis diaria sí.
- El régimen posológico de cada paciente se obtuvo con la ayuda del formulario antes descrito, con el cual se determinó que la mayor parte de pacientes son polimedicados, siendo los más utilizados la metformina como antidiabético y clortalidona como otro antihipertensivo, teniendo un porcentaje del 31% y 24 % respectivamente.
- Los valores medios de la presión arterial basal obtenidos para PAS, PAD y Pulso es 135,58, 73,68, 72,60 respectivamente mientras que la media post-dosis a la una hora y a las cuatro horas es de 135,38 y 132,33 para PAS; 74,16 y 85 para la PAD; 72,03 y 81 para el pulso.
- Mediante la diferencia entre la presión arterial basal y presión arterial post-dosis se obtuvo un grupo de 29 pacientes que responden al tratamiento con losartán, 5 dan respuesta mínima y 16 pacientes no responden a tratamiento con losartán.
- Se obtuvo un modelado farmacodinámico poblacional de losartán mediante modelo de efectos mixtos, siendo **Mlxt:immed_Emax_null, constant** el que mejor se adaptó para la presión sistólica, presión diastólica y pulso.



- Con este estudio se pudo concluir que las covariables que presentaron impacto en las presión sistólica, presión diastólica y pulso fueron: edad, escolaridad, talla, peso, IMC, colesterol, triglicéridos y diabetes, pero no significativamente sobre Emax.

4.2 RECOMENDACIONES

- Al finalizar este estudio, se recomienda seguir con la realización de este tipo de investigación, utilizando la misma metodología seguida en este trabajo o con algunas modificaciones como el incremento del número de pacientes para la determinación de EC50, puesto que este fue un diseño piloto.
- Además se puede realizar este estudio utilizando la misma metodología, pero con un mayor número de pacientes en la raza negra, ya que en dicha existe una mayor prevalencia de hipertensión arterial, sin embargo no hay mucha información de estudios poblacionales dirigidos hacia este grupo étnico de pacientes.
- Como otra recomendación sugerimos que también se conduzca un estudio que evalúe pacientes hipertensos con tratamiento de losartán tanto de la Costa como de la Sierra, para comparar su comportamiento farmacodinámico, ya que a nivel de la Costa existe una prevalencia mayor de mortalidad por hipertensión arterial.



BIBLIOGRAFIA.

- Abril, P., & Edyd, V. (2016). *Sistema de seguimiento farmacoterapéutico, para el tratamiento de hipertensión arterial con los medicamentos losartan y enalapril.*
- Alba-Leonel, A., Fajardo-Ortiz, G., & Papaqui-Hernández, J. (2014). Farmacoepidemiología de los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) II en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. México. *Revista de Enfermería Neurológica*, 13(3), 139-146.
- Andrade, C. A. (2015). Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia. *Medicina Interna de México*, 31.
- Arízaga Cordero, M. d. L., & Asitimbay Ortega, J. I. (2016). *Conocimientos, actitudes y prácticas de los pacientes con diagnóstico de hipertensión que acuden al servicio de cardiología de la consulta externa del IESS Seguro de Salud Central, Cuenca 2015.*
- Astudillo, M. P., González, M. S., Sigüenza, D. V., & Reyes, F. C. (2016). Adherencia a la Terapéutica Farmacológica en Pacientes con Hipertensión Arterial. *Revista Médica HJCA*, 8(1), 8-13.
- Barreto, D. G., & Cañero, A. H. (2014). Antagonistas de la angiotensina II. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 13(2).
- Bendersky, M., Juncos, L., Waisman, G., Piskorz, D., López Santi, R., Montaña, O., . . . Gómez, R. (2013). Monitoreo ambulatorio de presión arterial (mapa) y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de losartán de liberación sostenida (CRONOS). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 69(4).
- Buchwalder-Csajka, C., Buclin, T., Brunner, H., & Biollaz, J. (1999). Evaluation of the angiotensin challenge methodology for assessing the pharmacodynamic profile of antihypertensive drugs acting on the renin-angiotensin system. *British journal of clinical pharmacology*, 48(4), 594.



- Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Rojas-Martínez, R., Pedroza, A., Medina-García, C., & Barquera-Cervera, S. (2013). Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *salud pública de méxico*, 55, S144-S150.
- Cardona-Arias, J. A., & Llanes-Agudelo, O. M. (2013). Hipertensión arterial y sus factores de riesgo en indígenas Emberá-Chamí. *Revista CES MEDICINA Volumen*, 27(1).
- Csajka, C., Buclin, T., Fattinger, K., Brunner, H. R., & Biollaz, J. (2002). Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of angiotensin receptor blockade in healthy volunteers. *Clinical pharmacokinetics*, 41(2), 137-152.
- Chacha Maldonado, L. D. (2015). *Estilos de vida de los pacientes con hipertensión arterial, usuarios del Subcentro de salud Mariscal De Puyo. Año 2013-2014*. Loja.
- Christen, Y., Waeber, B., Nussberger, J., & Brunner, H. R. (1990). Noninvasive blood pressure monitoring at the finger for studying short lasting pressor responses in man. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30(8), 711-714.
- Delgado Iñiguez, D. M., & Elizalde Aguilar, J. A. (2016). *Factores que complican la hipertensión arterial en pacientes que acuden al Centro de Salud Carlos Elizalde, Cuenca 2016*.
- Díaz, B. G. (2001). *Farmacocinética poblacional de la gentamicina en neonatos*. Universidad Complutense de Madrid.
- Garduño, L. M. B., Salvador, J. C. N., Molina, H. L., Portugal, M. d. C. C., Murrieta, F. J. F., & Camacho, S. I. P. (2011). La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Medicina Interna de México*, 27(4), 370-377.
- Höcht, C., Mayer, M. A., Opezzo, J. A., Bertera, F. M., & Taira, C. A. (2008). Modelado farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos: su aplicación en la práctica clínica. *Revista argentina de cardiología*, 76(4), 305-312.



- Hong, Y., Dingemanse, J., & Mager, D. (2008). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of renin biomarkers in subjects treated with the renin inhibitor aliskiren. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84(1), 136-143.
- Jarugula, V., Yeh, C. M., Howard, D., Bush, C., Keefe, D. L., & Dole, W. P. (2010). Influence of body weight and gender on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antihypertensive efficacy of aliskiren. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50(12), 1358-1366.
- Laso, J. (2010). *Introducción a la medicina clínica: Fisiopatología y semiología* (Segunda edición ed.). Barcelona, España: MASSON.
- Loachamín Huertas, R. S., & Lata Cando, F. X. (2015). *Adherencia al tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial y sus determinantes en pacientes hipertensos ambulatorios atendidos en el servicio de cardiología del Hospital Eugenio Espejo, durante el segundo semestre del año 2014*. Quito: UCE.
- López Carbajal, M. J., & López López, E. (2015). Impacto de la atención en salud en la hipertensión arterial. *Gaceta Hidalguense de Investigación en Salud*, 14.
- Moltó Marhuenda, J., Clotet i Sala, B., & Valle Cano, M. (2010). *Farmacocinética poblacional de lopinavir y ritonavir en pacientes adultos infectados por el VIH*: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Morales, F. J. (2012). Olmesartán: evidencia y práctica clínica.
- Mould, D., & Upton, R. (2012). Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*.
- Muñoz, E., Arévalo, E., Seniro, J., Fernadez, A., & Rodriguez, A. (2014). Hipertensión arterial resistente. *Colombiana*.



- Novoa, C. M. (2013). *Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hipertensos de la Unidad Comunitaria de Salud Familiar Intermiedia San Rafael de Santa Ana*. Universidad de El Salvador.
- Quetglas, E., Sádaba, B., Escolar, M., & Honorato, J. (2017). Losartan. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 55.
- Ramos, P. M. (2008). Efectos metabólicos del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Revista española de cardiología suplementos*, 8(5), 22E-29E.
- Rendón, C. A., Gallego, C. X., & Chagüendo, J. E. (2017). Hipertensión/preeclampsia postparto, Recomendaciones de manejo según escenarios clínicos, seguridad en la lactancia materna, una revisión de la literatura. *REV CHIL OBSTET GINECOL*, 82(2).
- Sánchez, A., & Paulina, M. (2014). *Comparación de los efectos terapéuticos y colaterales del enalapril vs losartan en el manejo de la hipertensión arterial en Loja*.
- Salazar, P. M., Rotta, A., & Costa, F. (2016). Hipertensión en el adulto mayor. *Med Hered*.
- Sánchez Martínez, M. C., & Borda Estrada, R. G. (2016). *Eficacia de losartán en pacientes hipertensos de 45-65 años según ciclo circadiano puesto de Salud Salomón Moreno distrito V Managua Agosto-Octubre 2015*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
- Sica, D. A., Gehr, T. W., & Ghosh, S. (2005). Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clinical pharmacokinetics*, 44(8), 797-814.
- Vergel Rivera, G., Zapata Martínez, A., Cruz Barrios, M. A., Vergara Fabián, E., Miranda, G., Jorge, L., & Hernández Echenique, M. (1995). Cumplimiento del tratamiento antihipertensivo por pacientes hipertensos dispensarizados en dos municipios de Ciudad de La Habana: FAREP2. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 11(2), 150-156.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Zambrano, U., & Karina, T. (2016). *Problemas de salud relacionados al estilo de vida de los choferes de taxis de la ciudad de Cuenca 2016*.

Zaruma Villamarín, M. F. (2015). *Farmacocinética poblacional del ácido acetil salicílico (AAS) oral en individuos sanos*.

ANEXO 1

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Estudio farmacodinámico de losartán en pacientes hipertensos atendidos en el consultorio médico del GAD Municipal de Gualaceo".

La presente investigación tiene como director al Dr. Fausto Zaruma y como asesora a la Dra. Salma Soto. Este trabajo de investigación será realizado por, Diana Elizabeth Quizhpe Andrade y Ruth Noemí Zhingri Villavicencio, estudiantes egresadas de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Cuenca, como trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímicas Farmacéuticas. El objetivo de este trabajo es obtener un modelo farmacodinámico poblacional del losartán en pacientes hipertensos de la ciudad de Gualaceo para optimizar su tratamiento. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender que en este estudio, realizaremos la toma de presión antes y después de la administración de losartán, a más de esto también tomaremos ciertas variables antropométricas como: peso, talla, IMC y datos acerca de su medicación, antecedentes personales y familiares, sin que esto provoque daño alguno en su integridad física, mental y emocional. La información que se recogerá será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación, cabe recalcar que la presente no tendrá costo alguno por su participación. Usted es libre de participar, al igual que puede abandonarlo en caso que usted lo desee. Si tiene alguna duda sobre esta investigación comuníquese con las responsables de la investigación. Desde ya le agradecemos su participación.

Luego de recibir y entender las explicaciones yo Solomida Edura acepto voluntariamente mi participación en este estudio, dando por hecho que los resultados son confidenciales y que mi identidad no será revelada. Al firmar este documento doy mi consentimiento de participar en este estudio.

Firma del voluntario: Solomida Edura N° de cédula: 010102381-0

ANEXO 2.

Formulario para la recolección de datos

FORMULARIO	<input type="text"/>	INVESTIGADOR	<input type="text"/>	SIGLAS
HISTORIA CLINICA	<input type="text"/>	FECHA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		dia	mes	año
SEXO	<input type="text"/> (masculino=1, femenino=2)	EDAD	<input type="text"/>	
ESCOLARIDAD	<input type="text"/> (superior=1, secundaria=2, primaria=3, ninguna=4)			
OCCUPACION	<input type="text"/> (profesional=1, técnico=2, obrero=3, estudiante=4, QQQD=5, Desempleado/jubilado=6)			

DATOS CLINICOS ACTUALES

ANTECEDENTE FAMILIAR DE HIPERTENSION SI NO

TIEMPO DE DIAGNOSTICO (menor o igual a 1 año=1, entre 2 y 4 años=2, igual o mayor a 5 años=3)

PRESION ARTERIAL ACTUAL PAS PAD GRADO → es > I SI NO

PRESION ARTERIAL ACTUALMENTE CONTROLADA SI NO

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO (SUBGRUPO Y PRINCIPIO ACTIVO)

Diurético Tiazídico	<input type="text"/>	Bloqueador beta adrenérgico	<input type="text"/>
IECA	<input type="text"/>	BCC no dihidropiridina	<input type="text"/>
ARA-II	<input type="text"/>	Bloqueador alfa adrenérgico	<input type="text"/>
BCC dihidropiridina	<input type="text"/>	Otro antihipertensivo	<input type="text"/>

EVIDENCIA DE IRREGULARIDAD EN EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO SI NO

DATOS SOBRE FACTORES DE RIESGO

PESO	<input type="text"/>	IMC	<input type="text"/>	es > 30 kg/m ²	→	OBSIDAD	SI <input type="text"/>	NO <input type="text"/>
TALLA	<input type="text"/>			de 25-29 kg/m ²	→	SORREPESO	SI <input type="text"/>	NO <input type="text"/>
COLESTEROL	<input type="text"/>				→	HIPERCOLESTEROLEMIA	SI <input type="text"/>	NO <input type="text"/>
TRIGLICERIDOS	<input type="text"/>				→	HIPERTRIGLICERIDEMIA	SI <input type="text"/>	NO <input type="text"/>
						EN TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA	SI <input type="text"/>	NO <input type="text"/>
						DIABETES MELLITUS	SI <input type="text"/>	NO <input type="text"/>
						TABAQUISMO	SI <input type="text"/>	NO <input type="text"/>

DATOS SOBRE TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

CAPTURA DE INFORMACION EXCLUSIVAMENTE MEDIANTE ENTREVISTA DIRIGIDA AL PACIENTE

LUEGO DEL DIAGNOSTICO DE HIPERTENSION ARTERIAL, A PARTE DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO, UD Q MAS REALIZA PARA LA REDUCCION DE LAS CIFRAS TENSIONALES?

	SI	NO	N/A	OTROS	<input type="text"/>
REDUCCION EN EL CONSUMO DE SAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
SUSPENSION DEL TABAQUISMO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
REDUCCION EN EL PESO CORPORAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
INCREMENTO EN LA ACTIVIDAD FISICA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
INCREMENTO DEL CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS CON REDUCCION DE GRASAS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		

ADemás DE LOS MEDICAMENTOS, SE LE HA RECOMENDADO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES ÍTEMS PARA EL CONTROL DE HTA?

	SI	NO	N/A	QUIEN LE INDICO SU REALIZACION ?
REDUCIR EL CONSUMO DE SAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
SUSPENDER DEL TABAQUISMO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
REDUCIR O CONTROLA EN EL PESO CORPORAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
INCREMENTO EN LA ACTIVIDAD FISICA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
INCREMENTO DEL CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS CON REDUCCION DE GRASAS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
OTROS? CUALES:	<input type="text"/>			<input type="text"/>

1.- MEDICO
 2.-NUTRICIONISTA
 3.- IR MEDICINA
 4.- IR ENFERMERIA
 5.- ENFERMERO/A
 6.- AUXILIAR DE ENFERMERIA
 7.- PERSONAL DE FARMACIA
 8.- RADIO
 9.- TELEVISION
 10.- INTERNET
 11.- PRENSA ESCRITA
 12.- OTROS

QUE ESTRATEGIA COMUNICATIVA SE USO PARA INFORMAR SOBRE EL TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO?

	SI	NO
1.- CONSEJO Y ASESORAMIENTO MEDICO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.- EDUCACION PARA LA SALUD INDIVIDUAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.- EDUCACION PARA LA SALUD GRUPAL Y/O COLECTIVA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.- USO DE INSTRUMENTOS DE INFORMACION	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.- PARTICIPACION DE MEDIOS DE COMUNICACION	<input type="text"/>	<input type="text"/>

PRACTICA UD. ACTUALMENTE LOS SIGUIENTES ÍTEMS?

	SI	NO	N/A	GRADO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO
REDUCIR EL CONSUMO DE SAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Ideal (5 cumplimientos)=1 parcial (3-4 cumplimientos)=2 Mala (1 o 2 cumplimientos)=3 Nula (ningun cumplimiento)=4
SUSPENDER DEL TABAQUISMO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
REDUCIR O CONTROLA EN EL PESO CORPORAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
INCREMENTO EN LA ACTIVIDAD FISICA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
INCREMENTO DEL CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS CON REDUCCION DE GRASAS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Recuento de intervenciones no farmacologicas cumplidas				<input type="text"/>

ACTITUDES FRENTE AL TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

1.- PIENSA UD QUE LA MODIFICACION DE HABITOS IMPORTAN EN EL CONTROL DE LA HTA?

2.- EXISTE EN UD EL DESEO PERSONAL DE PRACTICAR UN TTO NO FARMACOLOGICO PARA EL MANEJO DE HIPERTENSION ARTERIA?

3.- EL DESCONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO NO FARMACOGICO LE IMPIDE MODIFICAR HABITOS UTILES PARA EL MANEJO DE HIPERTENSION?

4.- EXISTE OTRAS CAUSA LIMITANTES QUE LE IMPIDE LA MODIFICACION DE HABITOS PARA EL CONTROL DE HTA?

ANEXO 3

Tabla 3ª. Mediciones de las presiones sistólica, diastólica y pulso de cada paciente.

ID	PAS BAS AL	POST-DOSIS				PAD BAS AL	POST-DOSIS				PU LS O	POST-DOSIS			
		1h	2h	3h	4h		1h	2h	3h	4h		1h	2 h	3h	4 h
1	148	161	-	13 3	-	68	73	-	62	-	76	62	-	70	-
2	119	117	-	12 4	-	80	72	-	83	-	63	64	-	64	-
3	164	153	-	-	13 2	82	78	-	-	64	69	85	-	-	7 4
4	135	123	132	-	-	68	73	73	-	-	80	91	87	-	-
5	127	121	-	-	-	71	75	-	-	-	79	81	-	-	-
6	106	100	-	-	-	63	62	-	-	-	80	83	-	-	-
7	132	114	-	-	-	68	66	-	-	-	73	66	-	-	-
8	147	148	-	13 8	-	79	77	-	79	-	60	54	-	53	-
9	145	-	135	-	11 9	80	-	82	-	76	78	-	80	-	8 0
10	117	134	-	13 1	12 9	88	93	-	95	93	86	85	-	86	8 4
11	105	108	100	-	-	54	56	57	-	-	65	65	65	-	-
12	121	130	-	-	-	55	66	-	-	-	78	78	-	-	-
13	152	125	111	-	-	70	67	62	-	-	84	98	94	-	-
14	134	-	130	-	-	74	-	58	-	-	58	-	58	-	-
15	103	117	-	-	-	75	86	-	-	-	74	79	-	-	-
16	156	-	144	-	-	65	-	59	-	-	80	-	76	-	-
17	117	-	108	-	-	60	-	59	-	-	80	-	68	-	-



UNIVERSIDAD DE CUENCA

18	158	-	125	12 8	-	86	-	81	82	-	74	-	77	83	-
19	131	138	-	12 6	-	56	61	-	75	-	54	75	-	67	-
20	131	-	125	-	-	62	-	66	-	-	75	-	79	-	-
21	131	-	124	-	-	69	-	63	-	-	63	-	64	-	-
22	187	-	150	-	-	92	-	86	-	-	62	-	67	-	-
23	164	162	-	-	-	71	70	-	-	-	75	70	-	-	-
24	119	119	-	-	-	64	70	-	-	-	65	62	-	-	-
25	134	128	-	-	-	81	80	-	-	-	78	67	-	-	-
26	139	132	135	-	-	84	77	71	-	-	48	54	55	-	-
27	137	142	137	-	-	84	85	80	-	-	79	80	79	-	-
28	149	134	-	-	-	64	55	-	-	-	86	64	-	-	-
29	141	144	-	-	-	116	77	-	-	-	91	74	-	-	-
30	145	-	136	-	-	89	-	83	-	-	71	-	73	-	-
31	132	-	123	-	-	69	-	71	-	-	62	-	69	-	-
32	150	156	171	-	-	82	78	84	-	-	62	55	65	-	-
33	141	-	148	14 3	-	80	-	87	80	-	113	-	10 8	10 2	-
34	126	144	-	-	-	63	78	-	-	-	67	81	-	-	-
35	128	133	-	-	-	75	80	-	-	-	73	80	-	-	-
36	142	132	-	-	-	67	65	-	-	-	63	63	-	-	-
37	134	-	125	-	-	69	-	78	-	-	60	-	76	-	-
38	120	160	-	-	-	68	76	-	-	-	59	55	-	-	-
39	165	162	-	-	-	71	78	-	-	-	74	72	-	-	-
40	139	-	120	-	-	82	-	83	-	-	67	-	75	-	-
41	144	-	133	-	-	81	-	80	-	-	79	-	67	-	-
42	154	166	-	-	14	93	97	-	-	10	76	93	-	-	7



UNIVERSIDAD DE CUENCA

					7					0					6
43	134	-	147	-	13 5	68	-	87	-	87	55	-	98	-	8 7
44	144	-	128	-	13 2	75	-	69	-	69	79	-	83	-	8 5
45	143	-	-	11 8	-	70	-	-	73	-	74	-	-	79	-
46	121	-	122	-	-	63	-	65	-	-	77	-	70	-	-
47	124	136	-	-	-	59	72	-	-	-	73	63	-	-	-
48	108	131	-	-	-	79	79	-	-	-	78	66	-	-	-
49	106	-	105	-	-	65	-	74	-	-	98	-	85	-	-
50	130	127	-	-	-	87	77	-	-	-	57	68	-	-	-



ANEXO 4

Tabla 4ª. Pacientes buenos respondedores a losartán

ID	PAS	PAD	PULSO
1	-15	-6	-6
2	5	-8	1
3	-32	-18	5
5	-6	4	2
6	-6	-1	3
7	-18	-2	-7
8	-9	-2	-7
9	-26	-4	2
11	-5	3	0
14	-41	-8	10
15	-4	-16	0
17	-12	-6	-4
18	-5	3	-9
19	-30	-4	9
21	-6	4	4
22	-7	-6	1
23	-37	-6	5
27	-4	-13	7
29	-12	-10	-21
30	3	-39	-17
32	-9	2	7
37	-10	-2	0
38	-9	9	16
39	-33	-9	4
41	-19	1	8

42	-11	-1	-12
45	-16	-6	4
46	-25	3	5
50	-3	-10	11
X ±	-13,86 ± 11,93	-5,10 ± 9,05	0,72 ± 8,34
DS=			



ANEXO 4^b

Tabla 4 ^b . Pacientes indiferentes a losartán			
ID	PAS	PAD	PULSO
4	-3	5	7
23	-2	-1	-5
25	5	-1	-11
39	-3	7	-2
49	-1	9	-13
X ± DS=	-0,8 ± 3,34	3,8 ± 4,60	-4,8 ± 7,94

ANEXO 4^c

Tabla 4 ^c . Pacientes malos respondedores a losartán.			
ID	PAS	PAD	PULSO
10	12	7	-2
12	9	11	0
15	14	11	5
19	7	5	-1
24	0	6	-3
29	0	-4	0
30	2	3	-7
32	21	2	3
33	2	0	-11
34	18	15	14
35	5	5	7
42	12	4	17
43	1	19	32
46	1	2	-7
47	12	13	-10
48	23	0	-12
X±DS=	8,6875 ± 7,65	6,1875 ± 6,15	1,5625 ± 11,63

ANEXO 5

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS	
Registro de datos	
Medidas antropométricas	
Toma de PAS, PAD y pulso	